

Neue Strategien zur Synthese von Gibberellinsäure

Dissertation
zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von
Abdel Hadi Said
aus Ägypten

Mülheim a. d. Ruhr

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Neue Strategien zur Synthese von Gibberellinsäure

Dissertation
zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von
Abdel Hadi Said
aus Ägypten

Mülheim a. d. Ruhr
1984

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1982 bis November 1984 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. K. Schaffner und Herrn Dr. M. Demuth im Max-Planck-Institut für Strahlenchemie angefertigt.

Das Referat wurde freundlicherweise von Herrn Professor Dr. P. Welzel, Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum, übernommen.

Gedruckt im

Max-Planck-Institut für Strahlenchemie,
D-4330 Mülheim a. d. Ruhr

Herrn Professor Dr. K. Schaffner danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit sowie seine immerwährende Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Dr. M. Demuth danke ich ganz besonders für die intensive Betreuung, für seine wertvolle Unterstützung bei dieser Arbeit, für die zahlreichen Ratschläge und Diskussionen, für die kritische Sicht, und nicht zuletzt für die immer wieder vermittelte Begeisterung an der organischen Chemie.

Herrn Prof. Dr. P. Welzel bin ich zu Dank verpflichtet für die Übernahme des Referates in Bochum.

Herrn Privatdozent Dr. H. Duddeck bin ich zu Dank verpflichtet für die Übernahme des Coreferates in Bochum.

Mein herzlicher Dank gilt Frau K. Thewes-Kohl und Herrn Dr. G. Mikhail für die Unterstützung bei der Fertigstellung des Manuskriptes.

Für Christiana und Tarek

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	ZUSAMMENFASSUNG	1
II.	EINLEITUNG	3
1.	Die Gibberelline	3
2.	Ziele der vorliegenden Arbeit	14
III.	ALLGEMEINER TEIL	15
1.	Synthesestrategien	15
2.	Modelluntersuchung zur Ring A-Photocyclisierung	22
3.	Tandem-Kondensationsreaktionen zur Bildung der Ringe A/B/C	29
4.	Versuche zur Bildung des Ringes C durch Diels-Alder-Addition von Ring A-Acetylen-Derivaten an 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien	41
5.	Synthese des A/B/C-Ringgerüsts durch Photo-Nazarov-Cyclisierung	48
6.	Ausblick	65
IV.	EXPERIMENTELLER TEIL	67
1.	Geräte, Methoden und Materialien	67
2.	Darstellung von Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-2',4'-pentadienoat (<u>29</u>)	69
3.	Untersuchungen der Photochemie von <u>29</u>	72
4.	Darstellung von trans-Cyclopent-2-en-1-on-	

	3-yl-2'-methyl-2'-butenoat (<u>30</u>)	75
5.	Untersuchungen der Photochemie von <u>30</u>	77
6.	Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-methyl-7,8-dicarbonensäuredimethylester (<u>37</u>)	78
7.	Tandem-Kondensationsexperimente zur Bildung der Ringe A/B/C	83
8.	Diels-Alder-Reaktionen zur Bildung des Ringes C	92
9.	Kopplungsversuche von <u>70</u> bzw. <u>74</u> durch Metallierung: ; Ring A/C	103
10.	Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Ketone (<u>77</u>)	109
11.	Belichtung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Ketone <u>77</u>	110
12.	Darstellung von (8-Hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'methoxyphenyl)-Keton (<u>93</u>)	114
13.	Belichtung von (8-Hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Keton (<u>93</u>)	118
V.	LITERATURVERZEICHNIS	123
VI.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	133

I. ZUSAMMENFASSUNG

- (1) Es wurde die Photochemie der Modellverbindungen 29 und 30 in Hinblick auf eine geplante neuartige Enon-Dienester-Photocyclisierung (Bildung des Ring A-Lactons der Gibberellinsäure GA_3) untersucht.
- (2) Für den Aufbau des A/B/C-Ringsystems der Gibberellinsäure wurden drei Wege beschritten:
 - (a) Als Ausgangsmaterialien für eine Tandem-Cyclisierung, welche im Idealfall für die Ringe A und C strukturell möglichst eng verwandte Substanzen verwenden soll, wurden die Verbindungen 36, 37, 39, 42 und 48 synthetisiert. Die gleichen Verbindungen dienten auch als Grundlage zur Erprobung der Wege (b) und (c). Eine erste erfolgreiche Tandem-Cyclisierung gelang bisher in einer vereinfachten Variante. So konnte 36 sehr effizient mit Acrylsäureester zu 44 kondensiert werden.
 - (b) Es wurden die Acetylderivate 54, 55 und 56 hergestellt, um damit den Aufbau des Ringes C durch Diels-Alder-Cycloaddition mit einer geeigneten Dienkomponente zu studieren.
 - (c) Als einfach und sehr effektiv erwies sich die Synthese von 86a,b, 87a,b und 95a,b - Verbindungen, die gute potentielle Vorläufer zur Darstellung von GA_3 sind. Diese A/B/C-Grundgerüste konnten durch Photo-Nazarov-Cyclisierung der Aroylcyclohexene 77 bzw. 93 dargestellt werden, die ihrerseits ausgehend von 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien und Dimethylacetylendicarboxylat in je 6 Stufen und mit guten

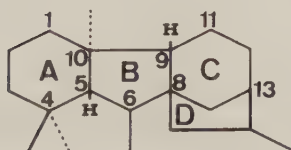
Ausbeuten synthetisiert wurden. Die hier erfolgreich erprobte photochemische Cyclisierung von kreuzkonjugierten Ketonen wie 77 und 93, die eine meta-substituierten aromatischen Teilchromophor enthalten, ist neuartig. Erstaunlich hoch ist die dabei unter noch nicht optimierten Versuchsbedingungen gefundene Regioselektivität.

II. EINLEITUNG

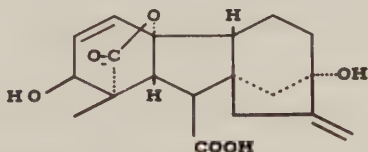
1. Die Gibberelline

1.1. Isolierung, Struktur und Biosynthese

Gibberelline¹ fand man zuerst 1926 als Stoffwechselprodukte des Pilzes *Fusarium moniliforme* (*Gibberella fujikuroi*), welcher auf Reispflanzen parasitiert. Die übermäßige Gibberellinexkretion dieses Pilzes führt zu übersteigertem Wachstum mit nachfolgenden Schäden. Erst später wurden Gibberelline als Phytohormone der höheren Pflanzen erkannt. Sie kommen auch in Bakterien, Algen und Moosen vor. Gibberelline stimulieren das Streckungswachstum von Blättern, die Zellteilung, sowie das Fruchtwachstum, und können die Samenkeimung auslösen. Strukturell handelt es sich um Diterpenoide mit dem tetracyclischen ent-Gibberellanskelett mit 19 oder 20 C-Atomen, oft auch mit zusätzlichem Lactonring (z. B. Gibberellinsäure GA₃, Abb. 1).



ent-Gibberellan



Gibberellinsäure GA₃

Man kennt über 60 Gibberelline (Gibberelline A_1 , A_2 , A_3 , etc.; Kurzschreibweise GA_1 , GA_2 , GA_3 usw.). Das bekannteste davon ist Gibberellinsäure GA_3 , welche zu den biologisch aktivsten Formen der Gibberelline gehört.

Das gesamte biogenetische Schema (Abb. 2) der verschiedenen Gibberelline ist durch Verfütterung von markierten Vorläufern ²⁻¹¹ an *G. fujikuroi* und Isolierung der Endprodukte aufgeklärt worden. Die Struktur der Gibberellinsäure GA_3 wurde in zahlreichen Untersuchungen, u. a. durch Röntgenstrukturanalyse ihres Di-p-brombenzoatderivates ¹², aufgeklärt.

1.2. Synthese von Gibberellinen und Gibberellinderivaten

In den letzten zwei Jahrzehnten sind zahlreiche Synthesen von Gibberellinderivaten ¹³, z. B. Gibberinsäure ¹⁴, Epigibberinsäure ¹⁵, Epiallogibberinsäure ^{16,17} und Gibberone ¹⁸ sowie Totalsynthesen von C_{19} -Gibberellinen wie GA_2 ¹⁹, GA_4 ²⁰, GA_9 ²¹, GA_{10} ²² und den C_{20} -Gibberellinen wie GA_{12} ²³, GA_{15} ²⁴, GA_{37} ²⁵ verwirklicht worden.

1.3. Gibberellinsäure GA_3

Die Gibberellinsäure GA_3 ist infolge ihrer komplizierten Struktur und der Anhäufung funktioneller Gruppen an einem sehr gespannten Gerüst labil. Unter sehr milden Bedingungen finden bereits Umlagerungsreaktionen statt. In nicht gepufferter wässriger Lösung lagert sich GA_3 autokatalytisch zu Gibberelleninsäure ²⁶ um, während mit starken Säuren Allogibberinsäure ²⁷ gebildet wird.

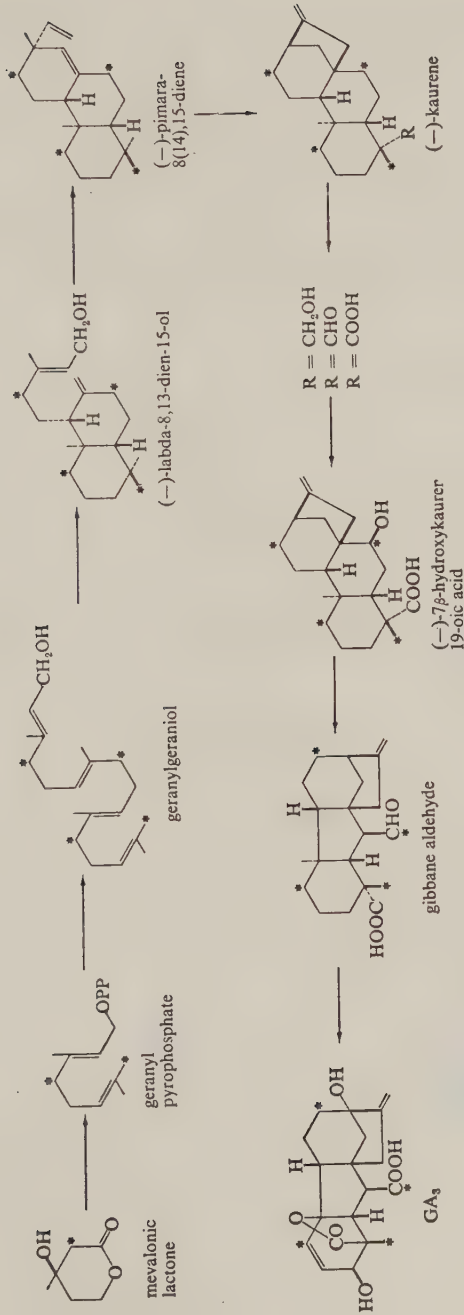


ABB. 2

In kalter, verdünnter Alkali-Lösung lagert sich GA_3 zu Isogibberellinsäure²⁸ um (Abb. 3).

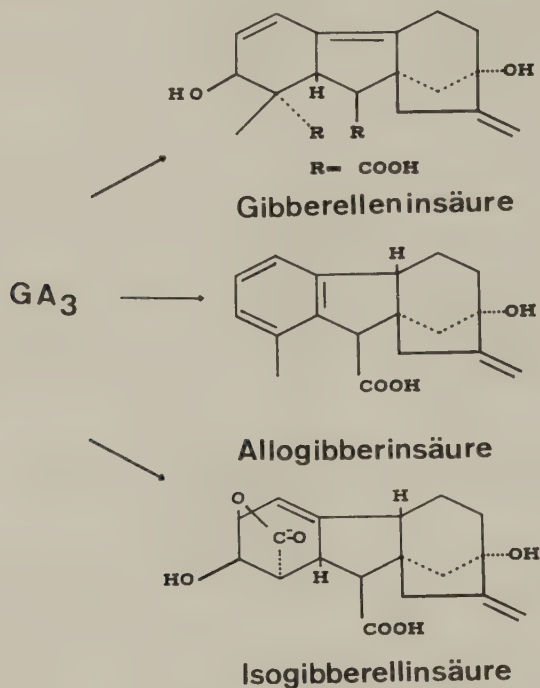


ABB. 3

Die Wagner-Meerwein-Umlagerung erfolgt sehr leicht bei allen 13-Hydroxyderivaten der Gibberellinsäure²⁹ (Abb. 4). Aus diesem

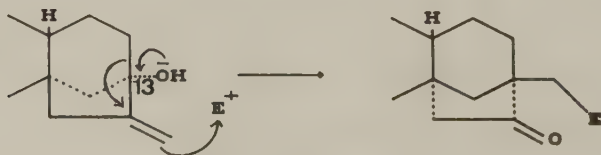


ABB. 4

Grund sind der Methylencyclopentanol-D-Ring-Rest und die A-Ring-Region ein interessantes Ziel verschiedener Syntheseplanungen geworden. Zur Bildung des A-Ringes der Gibberellinsäure wurden verschiedene Modellschubstanzen und Methoden entwickelt, wie z. B. die aromatische Ringmodifikation von Loewenthal et al.³⁰, die Aldol-Kondensation von Dolby et al.³¹, und die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Acetylenderivat von Corey et al.³² (Abb. 5).

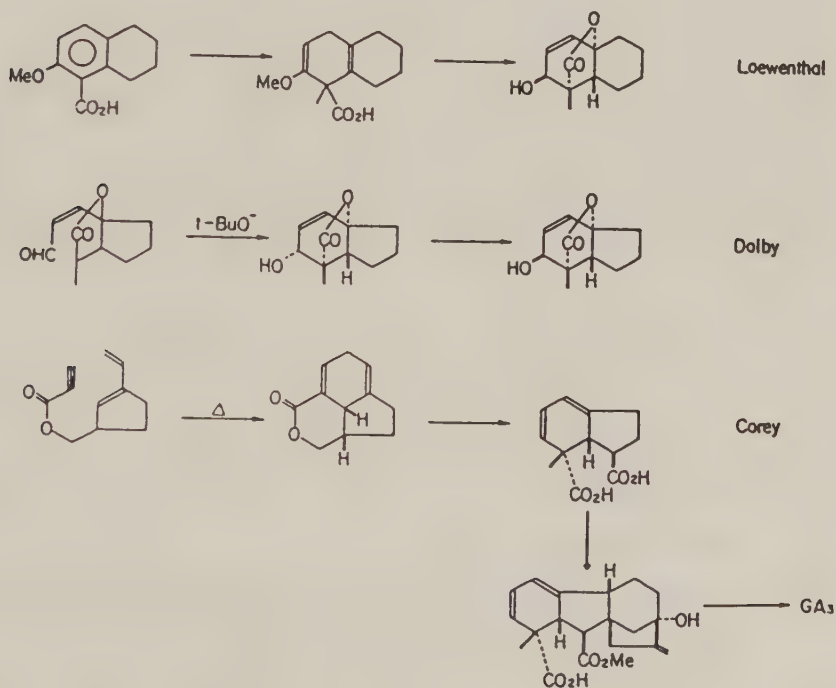
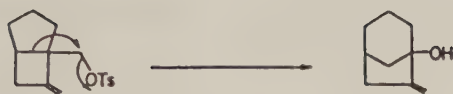


ABB. 5

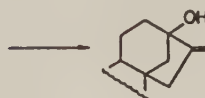
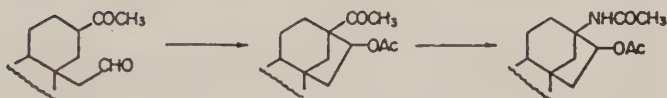
Für Modellsynthesen des 13-Hydroxy-C/D-Ringsystems der Gibberellinsäure GA_3 wurde eine Vielzahl eleganter und teilweise neuartiger Reaktionen eingesetzt. Zu erwähnen sind die Umlagerungsreaktionen von Ziegler et al.³³, die Beckmann-Umlagerung von Ireland et al.³⁴, die säurekatalysierte Reaktion zwischen Diazoketon und Olefin von Mander et al.³⁵, sowie intramolekulare reduktive Cyclisierungen zum Aufbau des D-Ringes mittels einer Acetylenfunktion (von Stork et al.³⁶), einem Vinylbromid (von Corey et al.³⁷), einem α -Bromester (von Ziegler et al.³⁸), einem Aldehyd (von Corey et al.³⁹) und einem Ester (von Knox et al.⁴⁰) (Abb. 6).

Die zahlreichen Teilstudien, insbesondere bezüglich neuer Cyclisierungsmethoden, initiierten die Totalsynthesen von GA_3 , die von Corey et al.^{41,42} und Mander et al.⁴³ veröffentlicht wurden. Corey's Strategie der ersten Synthese von 1978 (36 Stufen; Abb. 7) basierte auf:

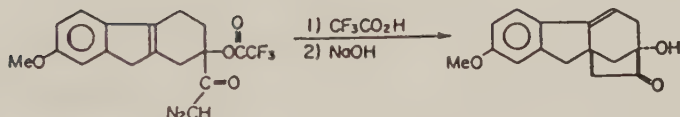
- a) stereospezifischer cis-Verknüpfung der Ringe B/C durch Diels-Alder-Cycloaddition,
- b) D-Ringbildung durch eine intramolekulare Pinacol-cyclisierung,
- c) Kontraktion des Ringes B,
- d) Bildung von Ring A durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit stereospezifischer Methylierung an C-4,
- e) Isomerisierung an C-6 zu der stabileren 6 β -Säure,
- f) Verknüpfung des 5-Ring-Lactons und Bildung des A/B-Ringsystems, und
- g) Racemat-Trennung.



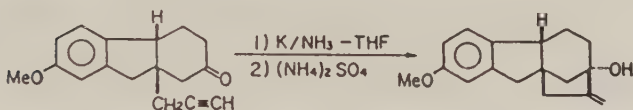
Ziegler



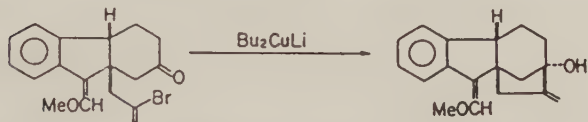
Ireland



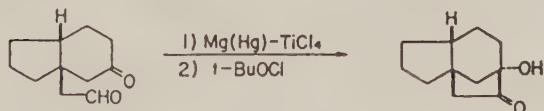
Mander



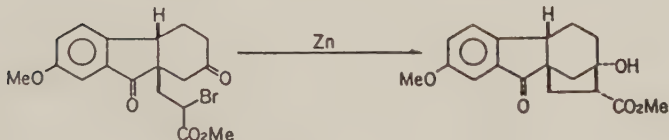
Stork



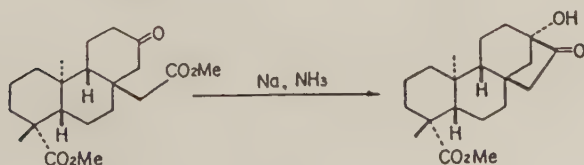
Corey



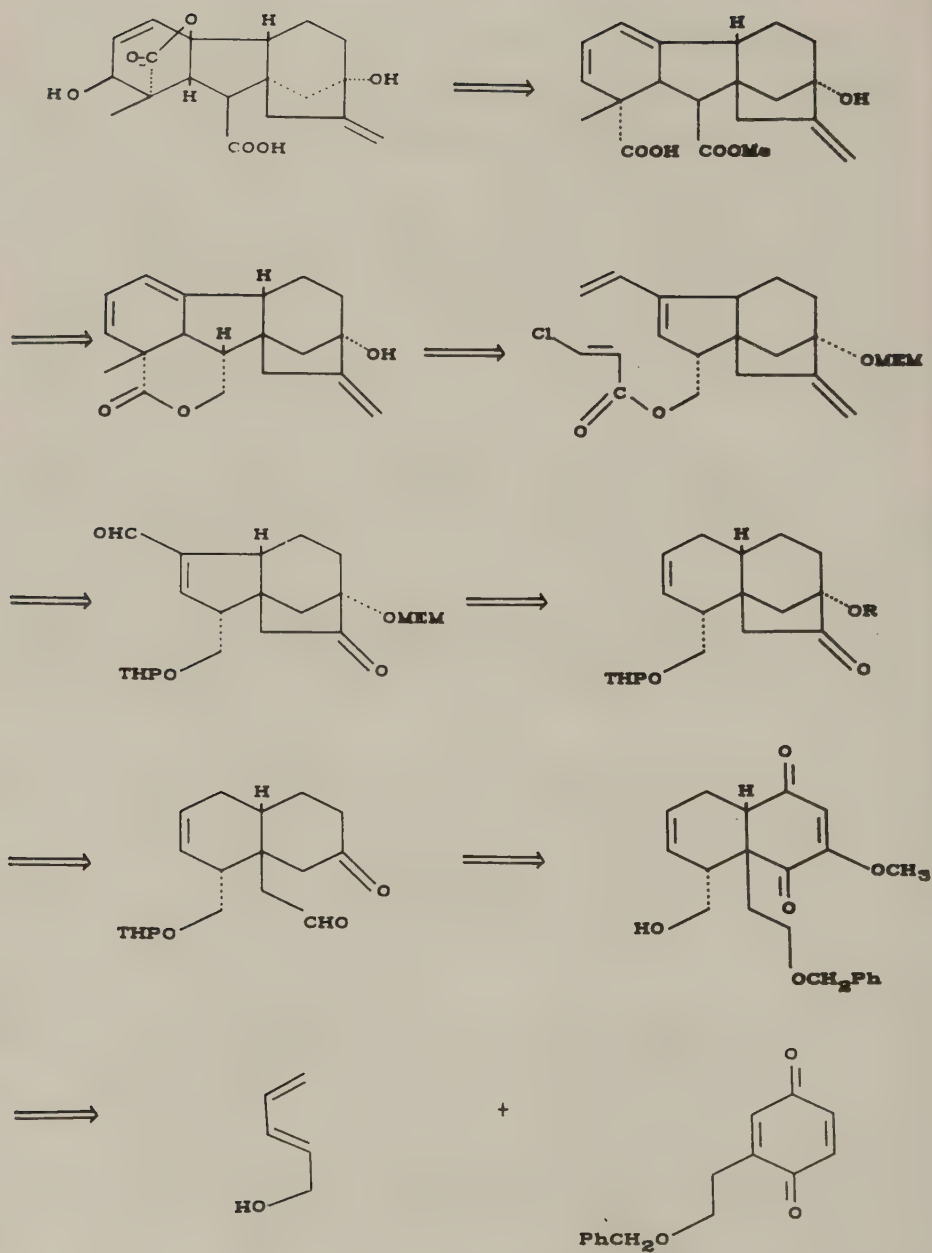
Corey



Ziegler



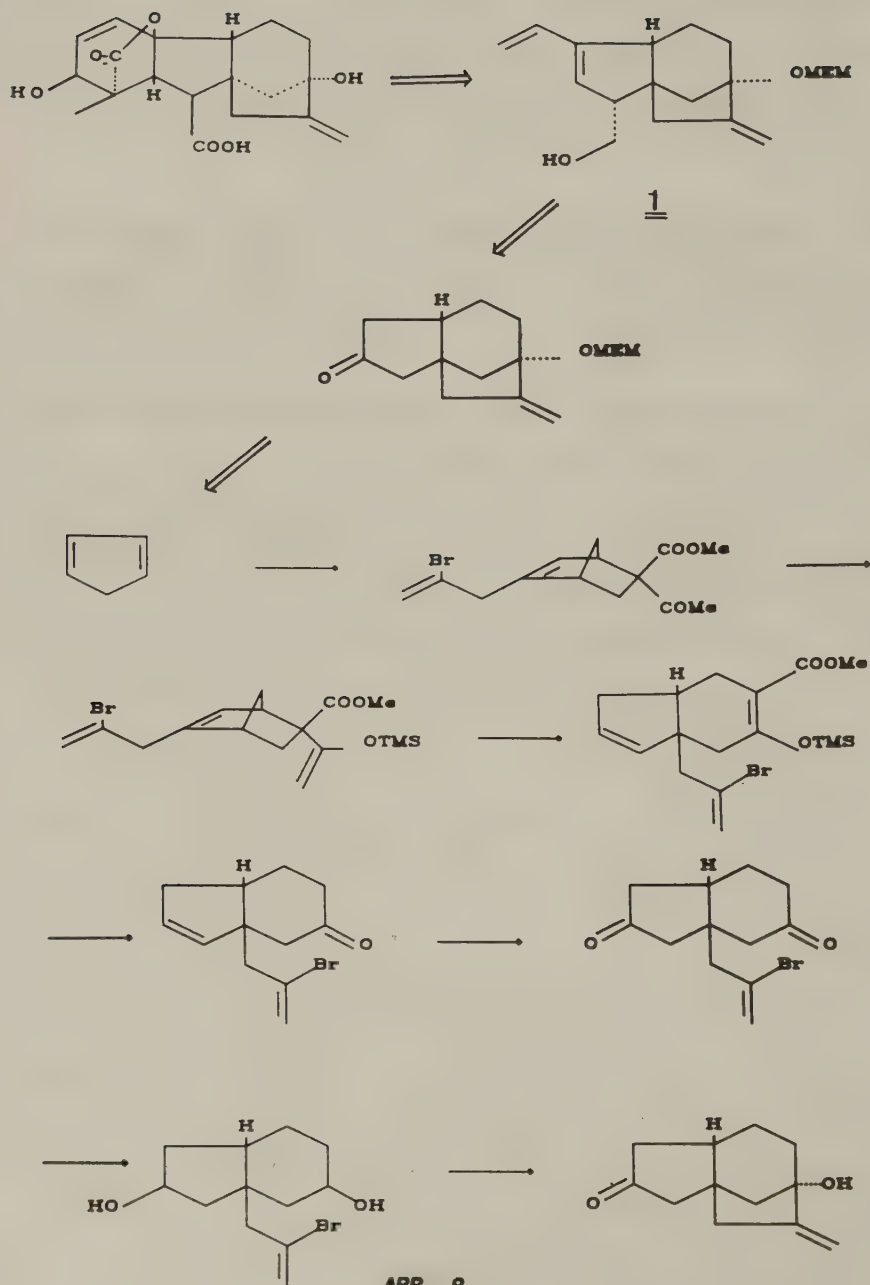
Knox

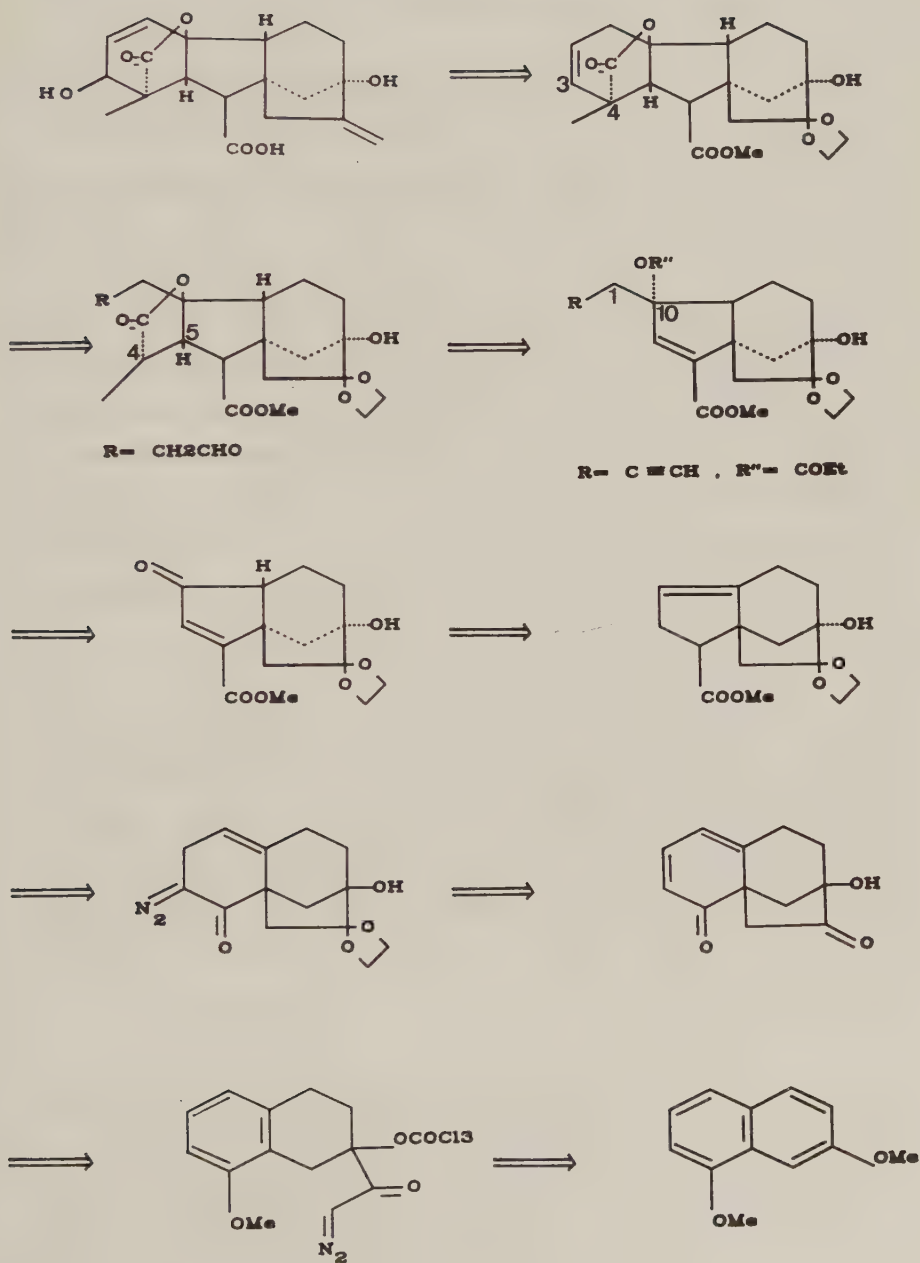


Bei der zweiten Synthese von Corey et al.⁴⁴ (40 Stufen) wurde der tricyclische Dienalkohol 1, eine potentielle Vorstufe zur Darstellung von GA₃, in 28 Stufen hergestellt. 1982 wurde 1, ausgehend vom Cyclopentadien, in 16 Stufen dargestellt⁴⁵ (Abb. 8).

Die Totalsynthese von GA₃ (Mander et al.⁴⁶) wurde ausgehend von 1,7-Dimethoxynaphthalin (31 Stufen) nach folgender Strategie verwirklicht (Abb. 9):

- a) C/D-Ringbildung durch die säurekatalysierte Cyclisierung eines Diazoketonderivates,
- b) Kontraktion des Ringes B durch die Photo-Wolff-Umlagerung,
- c) Bildung der C-1,10-Bindung durch Addition eines Nucleophils an das Enonsystem,
- d) Bildung der C-4,5-Bindung durch eine Michaelreaktion,
- e) Bildung der C-3,4-Bindung durch eine Aldol-Kondensation,
- f) Racemat-Trennung.





2. Ziele der vorliegenden Arbeit

Die bisher erschienenen Totalsynthesen von Gibberellinsäure GA_3 orientierten sich an der klassischen 'Schritt-für-Schritt-Strategie'. Ein bereits von Ireland erkannter und viel diskutierter Nachteil eines solchen Vorgehens ist die resultierende enorm hohe Stufenzahl. Wohl wurden durch kontrollierte intramolekulare Cyclisierungsprozesse die Probleme der Regio- und Stereoselektivität in den meisten Fällen zufriedenstellend gelöst. So war die Anwendung von Benzoidsynthonen als Ring-A-Equivalente (Mander et al.⁴⁷) erfolgreich. Derartige, funktionalisierte benzoide Bausteine sind durchaus strukturell sinnvolle und stabile synthetische Vorläufer des komplexen und sehr labilen Gerüsts von GA_3 . Sie können im fortgeschrittenen Stadium einer Synthese zur gewünschten Endstruktur reduktiv umgewandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit soll unter Berücksichtigung dieser Aspekte und nach dem Prinzip konvergenter Syntheseführung ein kurzer Darstellungsweg für die Gibberellinsäure GA_3 angestrebt werden. Es sollen dazu neuartige intramolekulare, photochemische Cyclisierungsmethoden zur Bildung von Ring A (Enon-Dienester-Cyclisierung) und der Ringe A/B/C (Photo-Nazarov-Cyclisierung) untersucht werden.

III. ALLGEMEINER TEIL

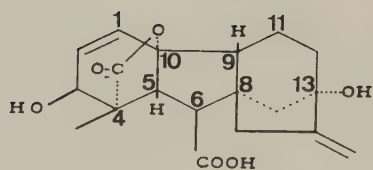
1. Synthesestrategien

1.1. Ring A-Aufbau durch [2+4]-Photocyclisierung

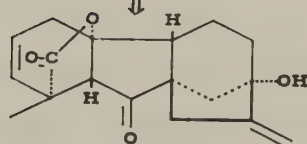
Unsere erste retrosynthetische Analyse (Abb. 10) führt nach Spaltung der Bindungen C-1,10 und C-4,5 zu einer Vorstufe 3, die zwei formal getrennte Chromophore enthält: ein Enon und ein Dienester. Unsere Strategie bezüglich des Aufbaus des Ring A-Lactons 2 setzt eine neuartige intramolekulare Photocyclisierungsreaktion zwischen Enon (a) und Dien (b) voraus. Durch Anregung des Enonchromophors (a) sollte über eine 1,5-Cyclisierung⁴⁸ die biradikalische Zwischenstufe 7 gebildet und damit der Ringschluß zum Ring A-Lacton 2 eingeleitet werden (Abb. 10). Die Verbindung 3 müßte durch Kondensation von 5 mit dem Diensäurehalogenid 4 gut zugänglich sein. Das tricyclische Diketon 5, welches die Ringe B/C/D verkörpert, sollte mit den richtigen Konfigurationen an C-9/C-8/C-13 aus dem bicyclischen Vorläufer 6 durch eine π - π^* -induzierte Photocyclisierungsreaktion^{49,50} mit anschließender Oxidation aufgebaut werden können.

1.2. Tandem-Konzept

Diese Strategie, als Alternative zu Abschnitt 1.1 gedacht, basiert auf der Bildung des A/B/C-Ringsystems in einem Tandem-Prozess, welcher die Kondensation von zwei strukturell ähnlichen Ring A- und Ring C-Vorläufern beinhalten soll ($A + C \rightarrow A/B/C$ Aufbauprin-

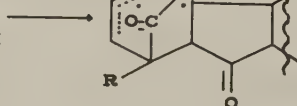
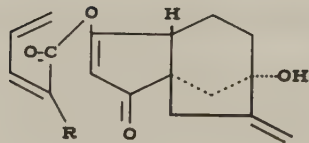


GA₃



2

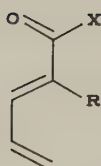
(b) (a)



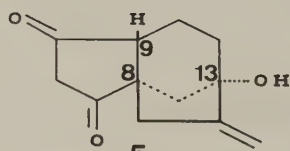
7

R = H, CH₃

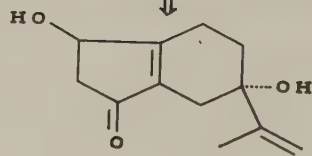
3



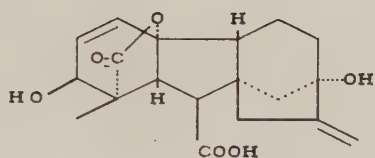
4



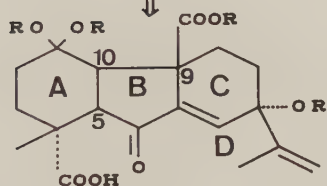
5



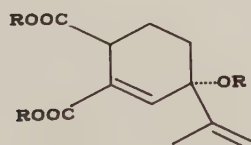
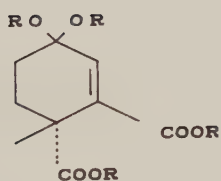
6



GA₃

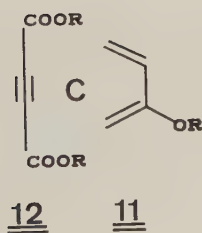
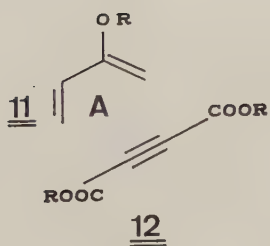


8



9

10

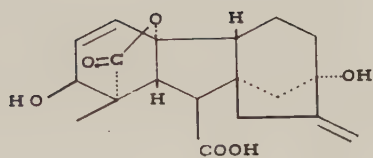


zip). Durch eine Michaeladdition des Dienolats von 10 an 9 und interne Ester-Kondensation mit anschließender Decarboxylierung der Säuregruppe an C-5 soll die Verbindung 8 synthetisiert werden, die wiederum als geeignetes Substrat für den geplanten Ringschluß (+ Ring D) dienen soll. Die retrosynthetischen Vorläufer von 9 und 10 sind in beiden Fällen das Acetylendicarboxylat 12 und das Dien 11 (Abb. 11).

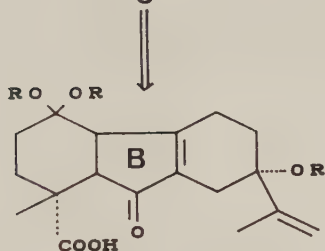
1.3. Ring B-Cyclisierung mittels der Photo-Nazarov-Reaktion

Als dritte Variante soll eine Synthesestrategie, welche das Aufbauprinzip $A + C \rightarrow A/C \rightarrow A/B/C$ benutzt, überprüft werden. Die aus der Literatur bekannte, sowohl säurekatalysiert als auch photochemisch durchführbare Nazarov-Cyclisierung^{51a} sollte dabei für den Schritt $A/C \rightarrow A/B/C$ und damit zum Aufbau des Zielmoleküls 13 verwendet werden. Für beide Arten von Nazarov-Cyclisierungen eignen sich im Prinzip zwei Typen von gekreuzt konjugierten Dienonen: (a) Vinyl-Vinylketone oder deren β -Trimethylsilyl-substituierten Derivate; die Silylgruppe dient dabei der regioselektiven Steuerung der Cyclisierung^{51b}. (b) Aryl-Vinylketone. Auf dieser Grundlage basierend ergaben sich nach unserer Analyse die folgenden drei Varianten der Synthese von 13.

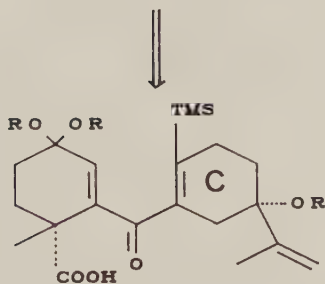
Weg A (Abb. 12): Eine Diels-Alder-Reaktion von 11 und 15 sollte nach Einführen des Isopropenylrestes an Ring C das β -Silyl-divinylketonderivat 14 ergeben, welches durch Silizium-gesteuerte Nazarov-Cyclisierung zu 13 führen müßte.



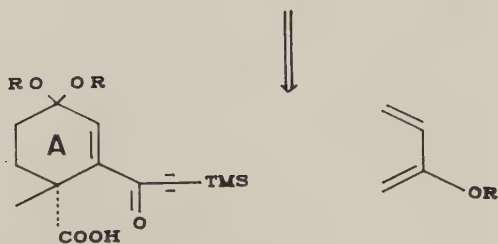
GA₃



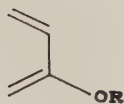
13



14



15



11

Weg B (Abb. 13): Das Phenyl-Vinylketonderivat 16 müßte für eine Licht-induzierte Nazarov-Cyclisierung zum Aufbau der Ringe A/B/C (Ring C aromatisch) geeignet sein. Von dieser Zwischenstufe aus sollte durch Birch-Reduktion des aromatischen Ringes und anschließender Einführung des Isopropenyl-Restes an Ring C wiederum 13 erreichbar sein. Die Nazarov-Stufe 16 sollte problemlos durch nukleophile Anlagerung eines Synthons wie 18 an 17 synthetisierbar sein.

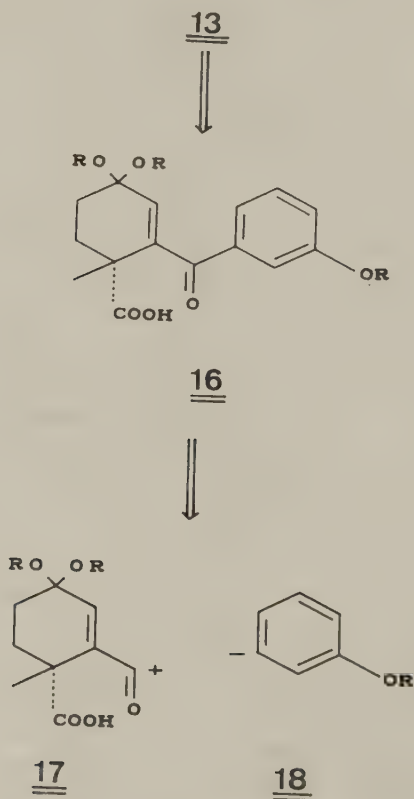


ABB. 13

Weg C (Abb. 14): In Anlehnung an Weg B soll ein Ring C-Vorläufer an 17 gekoppelt werden, diesmal jedoch in Form eines nicht-aromatischen Vinylanion-Equivalents (20). In dieser Variante kann die Birch-Reduktion auf einer späteren Stufe umgangen werden.

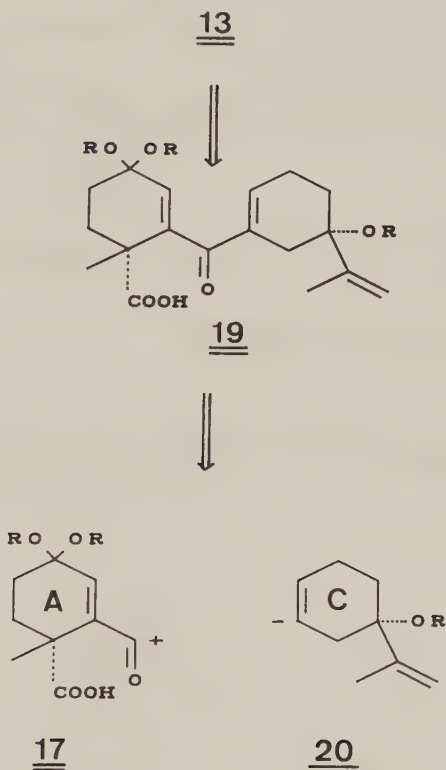


ABB. 14

Abschluß der drei Synthesewege: Es ist geplant die Synthese von GA_3 , ausgehend von den Schlüsselverbindungen 8 und 13, wie folgt zu vollenden:

- D-Ring-Bildung durch π - π^* -induzierte Photocyclisierung,
- Einführen der β -Säurefunktion an C-6^{52a, 52b},
- Einführen der $\Delta^{5,10}$ -Doppelbindung auf der Stufe von 13 und Bildung des Fünfring-Lactons durch interne Säureanlagerung an diese Doppelbindung, und
- Einführen der $\Delta^{1,2}$ -Doppelbindung und des allylischen Alkohols an C-3.

2. Modelluntersuchungen zur Ring A-Photocyclisierung

2.1. Wahl der Modellverbindungen

Tamura et al.^{53, 54} berichteten über die intramolekularen Photoanellierungsreaktionen von Allyl- und 3-Butenyletherderivaten des Dimedons (Abb. 15).

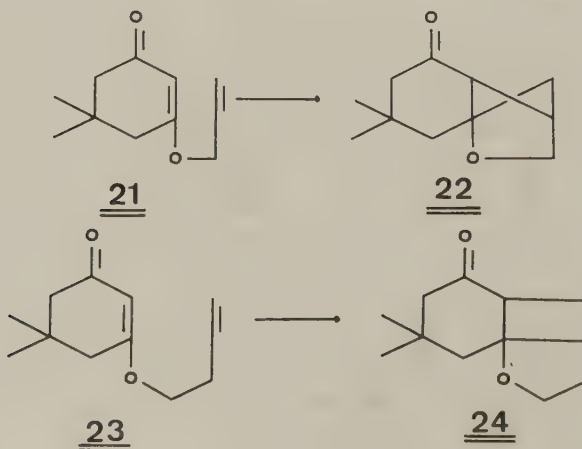


ABB. 15

Bei Belichtung des Allyletherderivates 21 erhielten die Autoren das 'gekreuzte' [2+2]-Cycloadditionsprodukt 22, wogegen mit dem 3-Butenyletherderivat 23 das parallel-orientierte Cycloadditionsprodukt 24 gefunden wurde. Ähnlicherweise wurde von Oppolzer et al.⁵⁵ in einer Synthese von (+)-Longifolen eine Licht-induzierte Cycloadditionsreaktion (25 → 26, Abb. 16) verwendet, die wiederum die 'gekreuzte' [2+2]-Addition ergab. Die erwähnten Beispiele

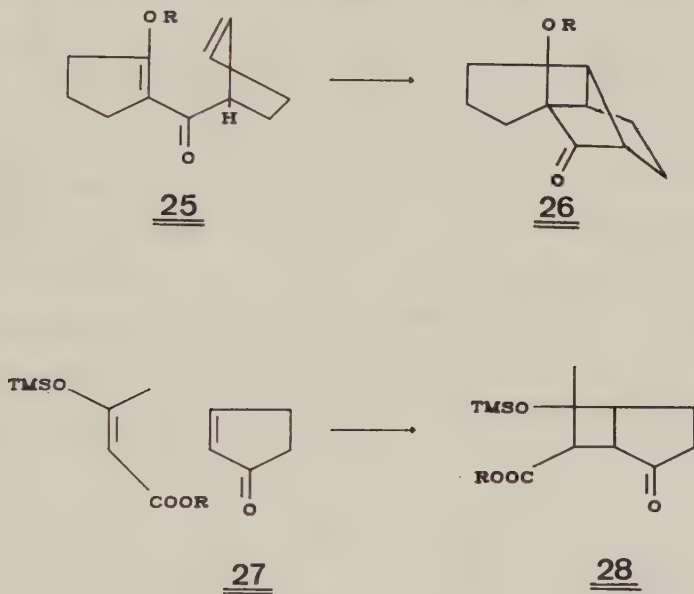
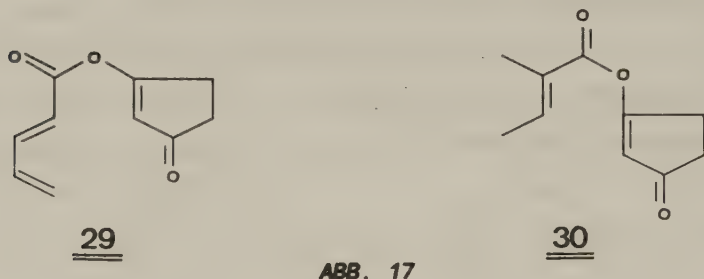


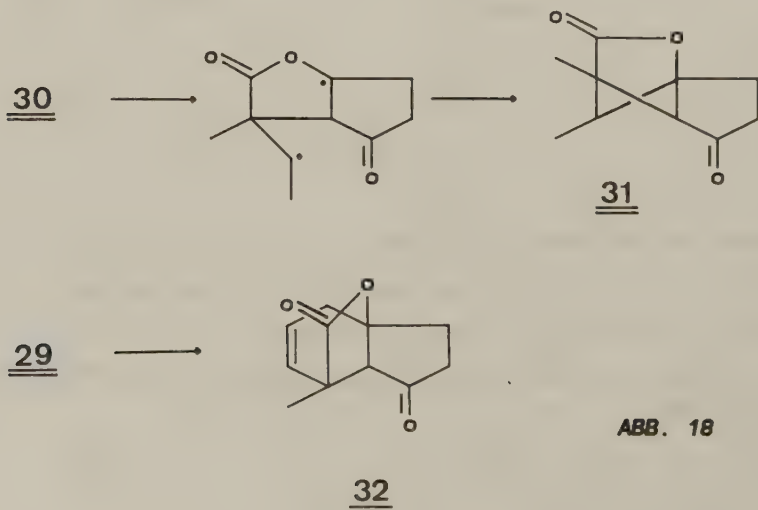
ABB. 16

gehören der empirischen Regel 'the rule of five'^{56,57,58}, die besagt, daß primär eine cyclopentanoide biradikalische Zwischenstufe im Vergleich zu den alternativ möglichen Sechs- oder Vierring-Zwischenprodukten aus entropischen Gründen⁵⁹ begünstigt ist.

Zur Überprüfung der von uns vorgeschlagenen neuartigen Photocyclisierungsreaktion (siehe Abb. 10) wurden einfache Modellsubstanzen ausgewählt (Abb. 17). Zusätzlich zur Modellverbindung 29, mit der



die Transformation zu 32 beabsichtigt war, wurde das Tiglinester-Derivat 30 mit der Absicht einer möglichst nahen Anlehnung an die Literaturbeispiele eingesetzt (Abb. 18). Die Reaktivität dieses Substrats in Richtung 31 sollte nebst der recht guten Analogie mit den Fällen 21 + 22 und 25 + 26 zusätzlich durch die in 27 + 28 gefundene Regiokontrolle⁶⁰⁻⁶² untermauert werden (siehe hierzu Abb. 16).



2.2. Darstellung von Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-
2',4'-pentadienoat (29)

Ausgehend von Acrolein und Malonsäure wurde die 2,4-Pentadiensäure in einer Ausbeute von 50% dargestellt⁶³. Das für die Kopplung verwendete 2,4-Pentadiensäurechlorid wurde nach Alder⁶⁴ durch Umsetzung von 2,4-Pentadiensäure mit Thionylchlorid und Zinkchlorid erhalten. Die Reaktion des Säurechlorids mit dem Natriumenolat des 1,3-Cyclopentandions lieferte das O-Acylierungsprodukt 29 in einer Ausbeute von 60% (Abb. 19). Die Ergebnisse der spektroskopischen Charakterisierung stehen mit der abgebildeten Struktur 29 in Einklang.

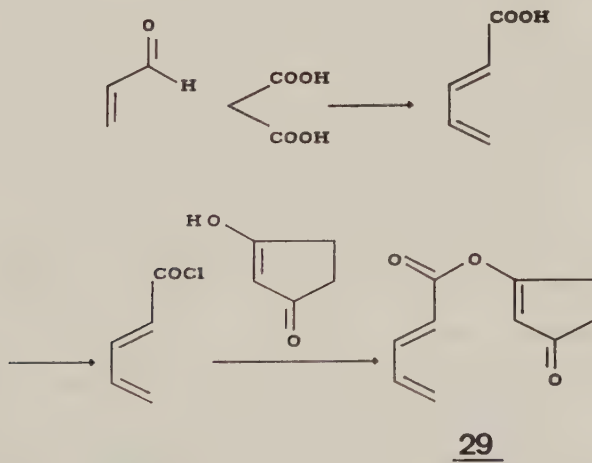


ABB. 19

2.3. Photochemie von 29

Sowohl bei der direkten (CHCl_3 , $\lambda = 254$ und 300 nm) wie auch bei der sensibilisierten Belichtung ($\lambda = 300$ nm, Aceton; $\lambda = 350$ nm, Aceton und Benzophenon) von 29 fand in jedem Fall eine α -Spaltung des Esters statt. Alle bisherigen Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Aus den komplexen Produktgemischen wurde jeweils 1,3-Cyclopentandion als Hauptkomponente isoliert. Zusätzlich zeigten die Massenspektren der Reaktionsgemische Molekül-Ionen wie 258 [178 (29) + 80 (Cyclopentenon)?] und 356 (Dimeres von 29).

Um ein vollständiges Bild über die Photoreaktivität von 29 zu erhalten, müßten in weiteren Versuchen das Lösungsmittel, die Temperatur und der eingesetzte Sensibilisator variiert werden. Möglicherweise beruhen die bisherigen Mißerfolge mit dieser Reaktion jedoch auf der strukturellen Beschaffenheit des Substrats 29. Diesbezüglich limitierend für den hier geplanten Einsatz der Reaktion wäre der Befund, daß Esterfunktionen als Verbindungsstück der Chromophore mit den Reaktionsbedingungen nicht kompatibel sind. Weiterhin müßte untersucht werden, wie sich Substrate mit Radikalstabilisierenden Substituenten im Dienester-Teil verhalten. Vorerst haben wir uns jedoch einem einfacheren Substrat (30, siehe Abschnitte 2.4 und 2.5) mit mehr Bezug auf Analogbeispiele aus der Literatur zugewandt; der Dien-Chromophor wurde auf eine Doppelbindung verkürzt.

2.4. Darstellung von trans-Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-
2'-methyl-2'-butenoat (30)

Durch Umsetzung von Tiglinsäure mit Thionylchlorid und Zinkchlorid erhielt man das trans-2,3-Dimethylacrylsäurechlorid. Dieses lieferte durch Reaktion mit dem Natriumenolat des 1,3-Cyclopentandions das O-Acylierungsprodukt 30 in einer Ausbeute von 46% (Abb. 20). Die IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren entsprachen der Struktur 30.

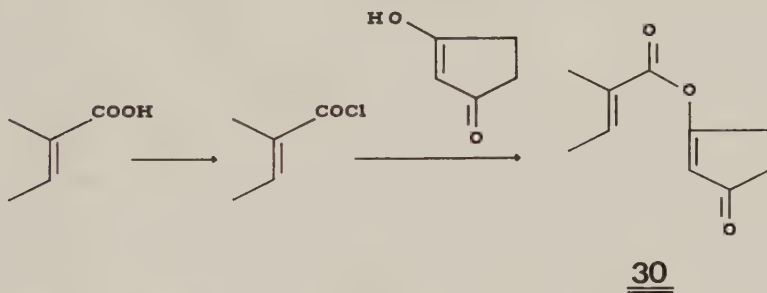


ABB. 20

2.5. Photochemie von 30

Die Belichtung von 30 in Chloroform bei $\lambda = 300$ nm lieferte nach 18 Std. ein Gemisch, in dem wiederum 1,3-Cyclopentandion als Hauptkomponente nachgewiesen wurde. Dies deutete wie auch im Falle der Belichtung von 29 (siehe 2.3) erneut auf eine α -Spaltung des Esters hin. Wurde hingegen 30 unter sensibilisierten Bedingungen belichtet ($\lambda = 300$ nm, Aceton), so fand cis $\rightleftharpoons$ trans - Isomerisierung der Tiglinester-Doppelbindung statt (Abb. 21).

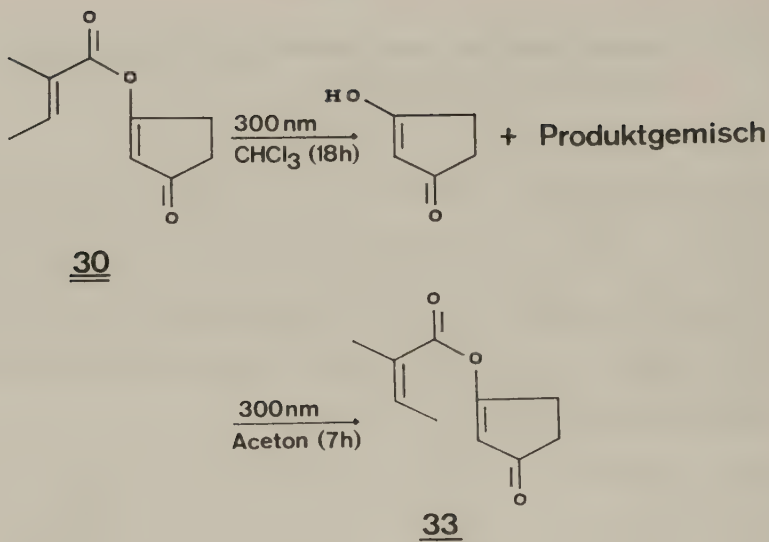


ABB. 21

Der Isomerisierungsprozeß wurde auch bei direkter Belichtung in Chloroform ($\lambda = 300 \text{ nm}$) beobachtet. Nach 5 Std. war das photostationäre Gleichgewicht erreicht, wobei die cis-Form **33** in 48% und die trans-Form **30** in 52% vorlagen. Bei längeren Belichtungszeiten setzte die α -Spaltung des Esters in erheblichem Maße ein.

Das cis-Produkt **33** zeigte im Massenspektrum ($m/z = 180$) ein mit der trans-Verbindung **30** praktisch deckungsgleiches Fragmentierungsmuster. Im IR-Spektrum von **33** erscheint die Enolester-carbonyl-Absorption bei 1750 cm^{-1} und die Carbonyl-Bande, die dem ungesättigten Fünfringketon zugeschrieben werden kann, bei 1710 cm^{-1} . Die Absorptionsbanden für die Doppelbindung des Tiglinesters und der α, β -ungesättigten Ketons liegen bei 1680 und 1600 cm^{-1} .

Ein NMR-Signal bei 6.23 δ kann dem Proton am β -C-Atom des α,β -ungesättigten Esters zugeordnet werden; es erscheint bei höherem Feld als das entsprechende Proton der trans-Verbindung 30, welches bei 7.06 δ gefunden wurde.

Die Isolierung von 1,3-Cyclopentandion aus dem Produktgemisch der Photolyse von 29 und 30 zeigt, daß in beiden Fällen eine Norrish-Typ-I-Spaltung aus dem n,π^* -Anregungszustand des Esters bevorzugt stattfindet. Erstaunlich ist dieser Befund besonders im Falle der Photolyse von 30, da man gerade hier mit Bezug auf das in Abschnitt 2.1 erwähnte Literaturbeispiel (27 $\rightarrow$ 28) eine effiziente [2+2]-Reaktivität vorausgesagt hätte. Um dieses Projekt auf seine Tauglichkeit umfassend beurteilen zu können, müssen weitere Variationen der Reaktionsbedingungen vorgenommen werden. Es wäre sicherlich auch angebracht, anstelle der intramolekularen Reaktion die entsprechende intermolekulare Variante (von 29) zu studieren.

3. Tandem-Kondensationsreaktionen zur Bildung der Ringe A/B/C

Wie in der eingangs diskutierten Darlegung der Synthesekonzepte erwähnt, war ein Ziel, das A/B/C-Ringgerüst der Gibberellinsäure nach dem Prinzip einer Tandem-Kondensation $A + C \rightarrow A/B/C$ aufzubauen. Dazu sollten möglichst strukturell verwandte Bausteine als Vorläufer für die Ringe A und C eingesetzt werden. Als Ring A- und C-Equivalente wurden die Verbindungen 36, 37 und 39 hergestellt.

3.1. Darstellung von 36 und 37

Die Synthese von 36 und 37 gelang in drei resp. vier Reaktions-
schritten aus leicht zugänglichen Edukten (Abb. 22).

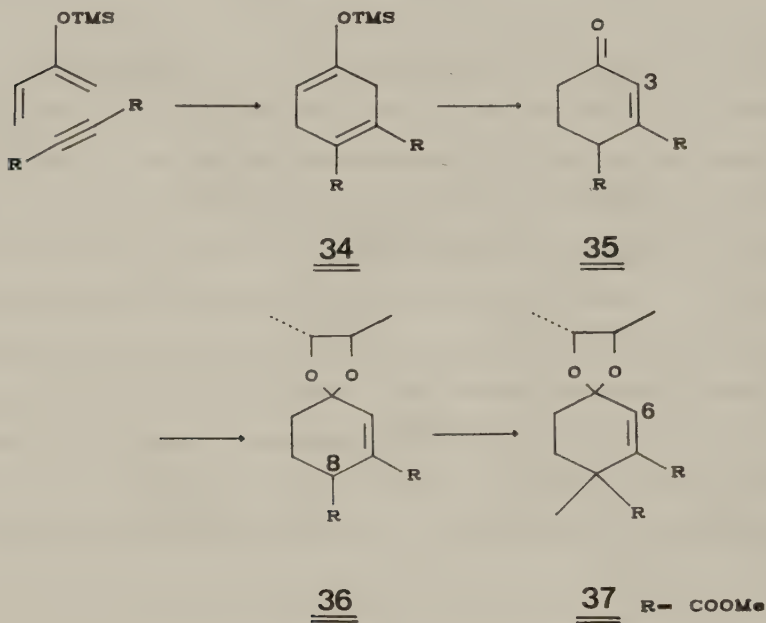


ABB. 22

Die Diels-Alder-Reaktion von Dimethyl-acetylendicarboxylat mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien⁶⁵ lieferte, gemäß Literatur⁶⁶, das Addukt 34, welches unter sehr milden Bedingungen (Rühren in Methanol bei RT) in einer Ausbeute von 84% direkt zum konjugierten Cyclohexenonderivat 35 hydrolysiert wurde. Im ¹H-NMR-Spektrum weist ein Singulett bei 6.68 δ auf das Proton an C-3 der Struktur 35 hin. UV-Maxima bei 218 nm ($\epsilon = 12450$) und 313 nm (510) sowie IR-Carbonylbanden bei 1730 und 1685 cm^{-1} deuten auf das konjugier-

te Enon-Ester-System hin. Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekülion ($m/z = 212$) Signale für Fragmente aus C=O Abspaltungen ($m/z = 184$ und $m/z = 156$) und mit $m/z = 153$ die Abspaltung des Fragment-Ions COOCH_3^+ an. Strukturanalytisch am aufschlußreichsten sind die 10 Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums von 35 (4s, 2d, 2t und 2q).

Durch Ketalisierung von 35 mit (2R,3R)-Butandiol entstand 36 als ein Gemisch von Diastereoisomeren. Die Ausbeute der isolierten Diastereoisomeren, die im Verhältnis 1 : 1 stehen, betrug 92%. Das Verhältnis läßt sich gaschromatographisch wie auch im ^1H -NMR anhand des Protons an C-8 bestimmen: zum einen beobachtet man ein Signal bei 3.52 δ (ddd, $J = 5 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}, 1 \text{ Hz}$), zum anderen eines bei 3.44 δ (ddd, $J = 6.5 \text{ Hz}, 6.5 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$). Die beiden Methylgruppen des Ketals erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum als Dublett mit $J = 6 \text{ Hz}$ bei 1.28 δ . Die Lage der Doppelbindung kann durch das Tieffeld-Signal bei 6.75 δ eruiert werden; es ist charakteristisch für das olefinische Proton an C-6. Im IR-Spektrum liegt die Carboxylesterbande bei 1730 cm^{-1} und die C-O-C Absorptionsbanden des Ketals bei 1330, 1260 und 1120 cm^{-1} . Das Massenspektrum zeigt den Molekülionpeak ($m/z = 284$) und die signifikante Abspaltung des Fragment-Ions COOCH_3^+ ($m/z = 225$). Der Basispeak bei $m/z = 114$ entspricht dem Ketalfragment $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2^+$. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheinen die Methylgruppen des Ketals bei 16.85 und 16.71 δ . Als Vergleichssubstanzen wurden die entsprechenden Ketale einiger Cyclohexanonderivate herangezogen^{67a, 67b}.

Die Alkylierung von 36 mit Methyljodid und Lithiumdiisopropylamid als Base in Dimethoxyethan bei -78°C lieferte 37, und zwar wieder als 1 : 1-Gemisch zweier Diastereoisomere in einer Ausbeute von 93%. Im ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches findet man bei 6.67 und 6.63 δ zwei Singulett für das Proton an C-6. Die neueingeführte Methylgruppe ergibt ein Singulett bei 1.39 δ . Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die Methylsignale (C-15) der beiden Isomeren bei 22.93 und 21.84 δ (je ein q, $J = 130\text{ Hz}$). Im Massenspektrum erkennt man, neben dem Molekülion ($m/z = 298$) Signale für Fragmente, die auf die Abspaltung von CH_3 ($m/z = 283$), C=O ($m/z = 270$) und COOCH_3 ($m/z = 239$) hinweisen.

3.2. Darstellung von 39

Das für die Darstellung von 38 (Abb. 23) erforderliche Grignard-Reagenz wurde aus 2-Brompropen mit Magnesium in Tetrahydrofuran hergestellt und mit der Verbindung 35 bei -10°C umgesetzt. 38 konnte so in einer Ausbeute von 17% isoliert werden. Die niedrige Ausbeute beruht auf noch ungenügender Selektivität (Ester gegen Keton) der Grignard-Reaktion unter den angewendeten Bedingungen. Vorversuche haben jedoch gezeigt, daß eine Optimierung der Reaktion in Richtung erhöhter Ketonselektivität bei niedriger Temperatur möglich ist. Für die Verbindung 38 charakteristisch sind im IR-Spektrum die Banden bei $3600\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ (OH-Gruppe) und 1730 cm^{-1} (Estercarbonyle).

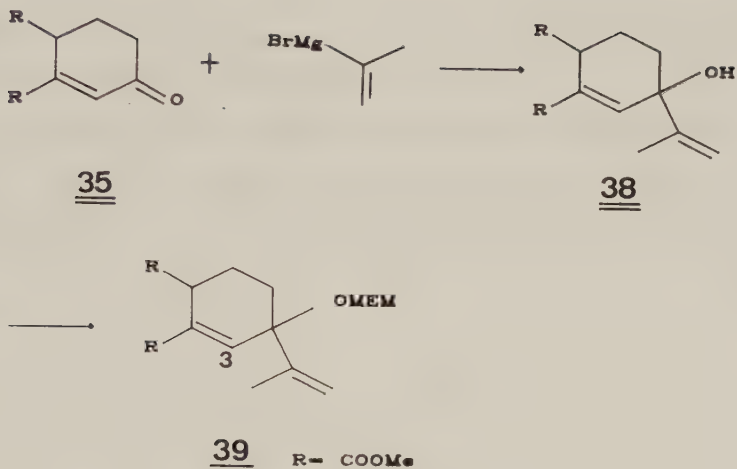


Abb. 23

Durch Umsetzung mit MEMCl^{68} und Diisopropylethylamin in Dichlormethan wurde die Alkoholfunktion von **38** in das Diastereoisomerengemisch des MEM-Ethers **39** überführt. Die Reaktion gelang in einer Ausbeute von 60% (Abb. 23). Im IR-Spektrum findet man zwei Banden für die Estercarbonyle bei 1740 und 1720 cm^{-1} . Die beiden Diastereoisomeren liegen laut $^1\text{H-NMR}$ -Daten im Verhältnis von $7 : 4$ vor. Die Protonen an C-3 erscheinen bei 7.21 und $7.23\text{ }\delta$ (je ein d; $J = 1.5\text{ Hz}$). Die zwei diastereotopen Protonen der MEM-Ether-Gruppe unterscheiden sich in den Diastereoisomeren wie folgt: die NMR-Signale für das eine Isomere liegen bei 4.78 und $4.68\text{ }\delta$, diejenigen für das zweite bei 4.81 und $4.69\text{ }\delta$ (je ein d; $J = 7.5\text{ Hz}$). Das Massenspektrum zeigt für das Gemisch den Molekülionpeak ($m/z = 342$). Der Basispeak bei $m/z = 59$ entspricht dem Fragmentation COOCH_3^+ .

Vom eingangs erläuterten Synthesepfad ist bisher die Darstellung von 37 und 39 verwirklicht worden. Im weiteren Verlauf der Synthese soll nun eine Michael-Addition des ins Anion überführten Diesters 39 an den α,β -ungesättigten Esterteil von 37 mit anschließender Dieckmann-Kondensation ($\rightarrow$ 40) untersucht werden (Abb. 24). Zur Überprüfung dieser Kondensation wurde vorerst das Ketal 36 (siehe 3.3) als C-H acide Komponente mit 37 umgesetzt.

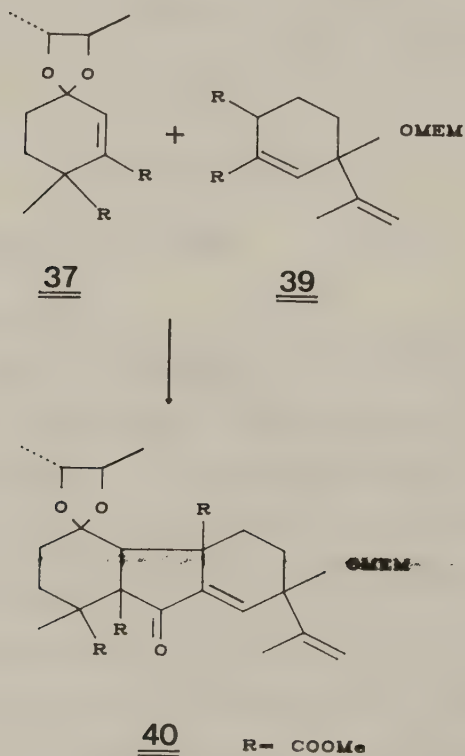


ABB. 24

3.3. Tandem-Kondensationsversuche

Die Kondensationsversuche von 36 und 37 als Ring A-Komponenten mit dem Lithium-Dienolat von 36 als Ring C-Equivalent bei Verwendung von LDA als Base wurden in DME bei verschiedenen Temperaturen (-78°C , RT, 60°C) durchgeführt (Abb. 25). In keinem Fall fand die erwünschte Kondensation statt. Auch Versuche, das Natrium-Dienolat von 36 (NaH, 0°C , Rückfluß) mit 37 in Benzol umzusetzen, führten nicht zum Erfolg.

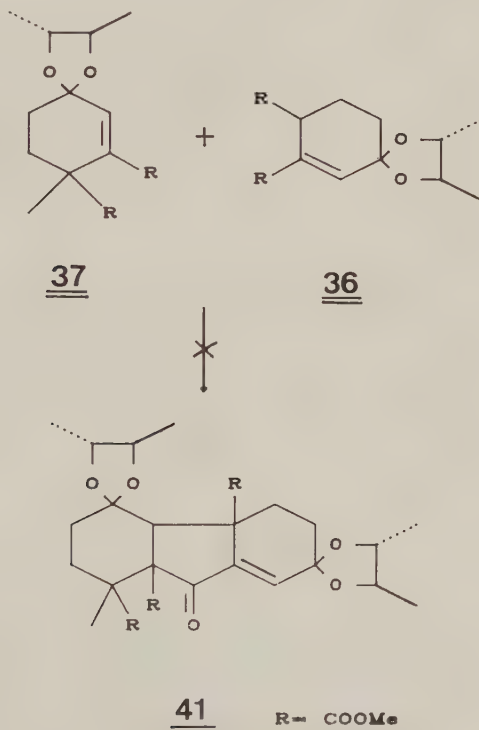


ABB. 25

Ebensowenig fand eine Kondensation statt, wenn der nicht-konjugierte Ester von 36 in Form des O-Silylketenacetals 42⁶⁹ geschützt wurde und dieses Derivat mit 36 in THF mit LDA (0.5 oder 1 Eq., TBDMS-Cl, HMPA) bei -78 bis 0 °C gerührt wurde (Abb. 26).

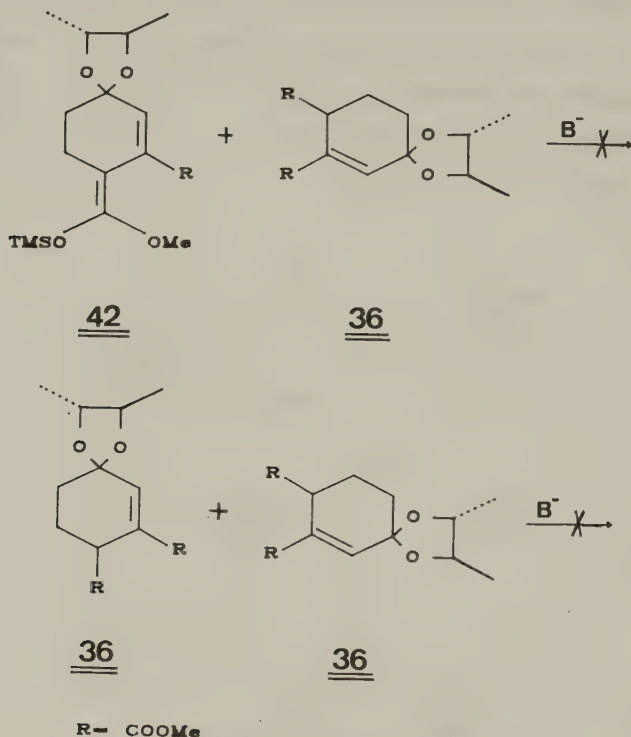


ABB. 26

Es ist bekannt, daß Reaktionen wie die Michael-Addition und die intramolekulare Claisen-Reaktion reversibel sind. Auch sterische Effekte können die Reaktivität empfindlich beeinflussen. Um den Grund des Ausbleibens einer Kondensation in unserem Falle zu ermitteln, wurden die Parameter systematischer untersucht.

Vorab versuchten wir den einfachsten Fall einer Michael-Akzeptor-komponente, wie den Acrylsäuremethylester 43 (Abb. 27), zur Reaktion zu bringen. Dieses Substrat hat zwei Vorteile: nebst drastischer Verringerung der sterischen Anforderung im Vergleich zu den cyclischen Fällen, wird es bei einer Reaktion mit 36 zu einem enolisierbaren und damit thermodynamisch stabilen Produkt führen. Diese Kondensation konnte erfreulicherweise in 78% Ausbeute mit dem Lithium-Dienolat von 36 (LDA, -78°C) in THF realisiert werden (Abb. 27). Als Produkt wurde der β -Ketonester 44

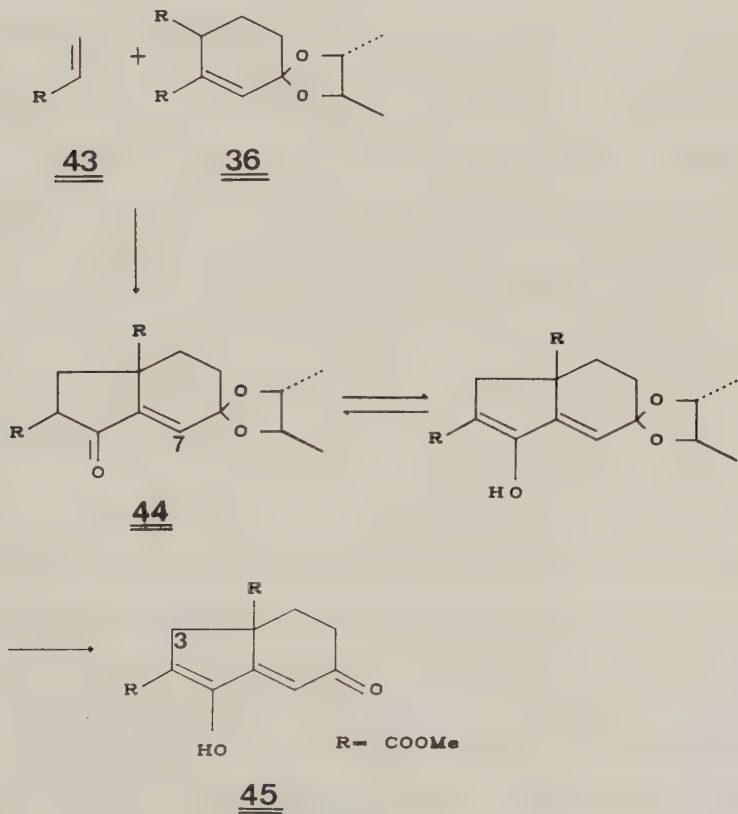


ABB. 27

erhalten, der in zwei tautomeren Formen vorliegt. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 -Lösung) ist das Verhältnis von Keto- zu Enolform ca. 3 : 2; es ließ sich aus dem Integrationsverhältnis der beiden Signale bei 6.37 (HC-7 ; Ketoform) und 5.93 δ (HC-7 ; Enolform) ermitteln.

Die Hydrolyse von 44 in feuchtem Aceton durch Zusatz von p-TsOH bei 50 $^\circ\text{C}$ lieferte 45. Dieses Produkt liegt in CDCl_3 fast ausschließlich in der Enolform vor. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung zeigt bei 9.77 δ ein mit D_2O austauschbares Singulett. Das Proton an C-7 erscheint als Singulett bei 6.25 δ . Die beiden diastereotopen Protonen an C-3 lassen sich gut unterscheiden: sie sind durch eine AB-Signalgruppe bei 3.05 und 2.60 δ (2 d, $J = 16$ Hz) charakterisiert. Im Massenspektrum findet man neben dem Molekülion-Peak bei $m/z = 266$ Signale für Fragmente (z. B. $m/z = 234$), die auf die Abspaltung von CH_4O hinweisen.

Nach Gelingen der Kondensation von 36 mit 43 versuchte man, die hier gewonnenen Erkenntnisse auf die cyclischen Akzeptoren zu übertragen. So wurde in einem ersten Anlauf das Gerüst von 37 nach folgender Überlegung vereinfacht. Da der β -Kohlenstoff des ungesättigten Esters 37 aufgrund der Ketalgruppe neopentylisch ist, kann eine erhebliche sterische Hinderung beim Angriff von Nucleophilen an diesem Zentrum vorausgesetzt werden. Um diesem Umstand zu begegnen, wurde 37 in das Tetrahydropyranyletherderivat 48 umgewandelt (Abb. 28), welches einen weniger gehinderten Angriff des Nucleophils von der Ether-abgewandten Seite her zulassen sollte.

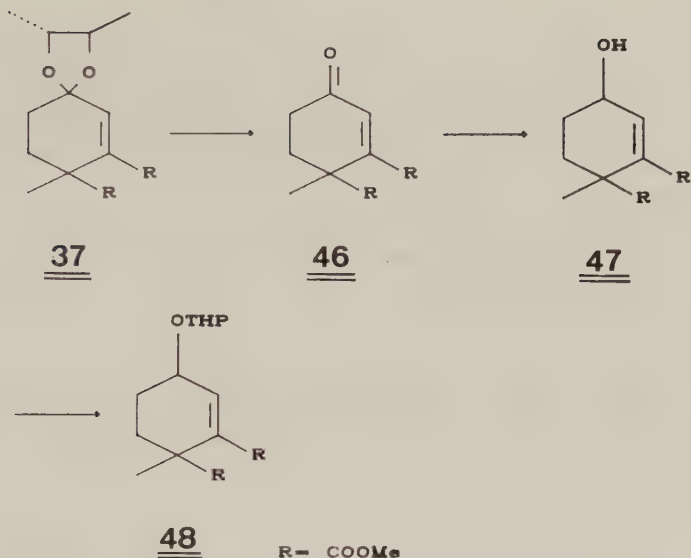


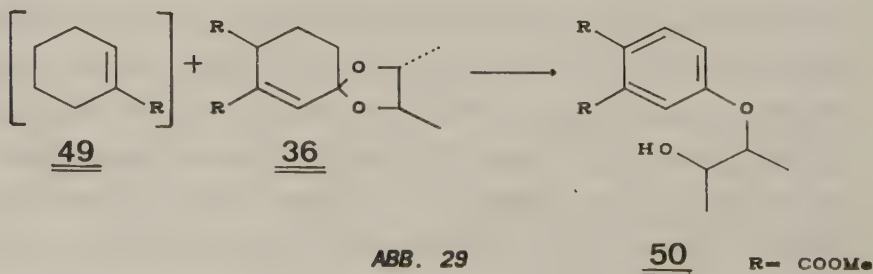
ABB. 28

Die Entketalisierung von 37 lieferte das Keton 46 in einer Ausbeute von 88%. Anschließende Reduktion mit NaBH_4 ergab den Alkohol 47 in praktisch quantitativer Ausbeute. Durch Schützen der Alkoholfunktion von 47 mit Dihydropyran und PpTS^{69b} in Dichlormethan bei RT wurde der Tetrahydropyranylether 48 erhalten (99% Ausbeute).

Versuche, das Lithium-Dienolat von 36 (LDA , -78°C , DME) mit 48 zu kondensieren, waren leider wiederum erfolglos. Auch eine Erhöhung der Temperatur ($-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT} \rightarrow 60^\circ\text{C}$), wie auch die Zugabe von HMPA und TMEDA (Solvatisierung des Kations und Bildung reaktiver freier Anionen) oder von Cu-Jodid (Katalyse von 1,4-Additionen), sowie Variationen der Base (NaOMe , 0°C , Toluol) zeigten keinen Erfolg. Nee und Tchoubar⁷⁰ berichteten, daß die Dieckmann-Kondensation von

α, α' -disubstituierten Diestern bei der Anwendung einer starken Base wie Natriumtriphenylmethan in DME bevorzugt stattfindet. Sowohl bei Anwendung dieser Bedingungen (4 Eq. Natriumtriphenylmethan, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, DME) wie auch bei Verwendung der analogen Base Lithiumtriphenylmethan (4 Eq., 0°C , DME), fand ebenfalls keine Kondensation statt.

Aus den Resultaten dieser Versuchsreihe kann gefolgert werden, daß der sterische Faktor allein offenbar nicht genügt. Ausschlaggebend für den Erfolg einer Kondensation scheint vielmehr die Thermodynamik auf der Produktseite zu sein. Dies ist mit den erfolglosen Kondensationsversuchen von 36 mit 37 oder 36 belegt, welche zu β -Ketoestern wie z. B. 41 (Abb. 25) führen würden, die nicht über die Möglichkeit eines delokalisierbaren Enolateranions verfügen. Der begünstigende Stabilisierungseffekt ist jedoch im Falle der erfolgreichen Kondensation zu 44 (Abb. 28) gegeben. Ein abschließendes Beispiel soll diese Argumentation untermauern. Kondensationsversuche des Lithium-Dienolats von 36 mit 1-Cyclohexen-1-carbonsäuremethylester 49 in THF bei -78°C verliefen entsprechend negativ. Nebst unverändertem Ausgangsmaterial konnte lediglich die Verbindung 50 isoliert werden (Abb. 29).

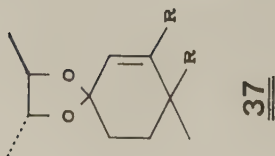


4. Versuche zur Bildung des Ringes C durch Diels-Alder-
Addition von Ring A-Acetylen-Derivaten an
2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien

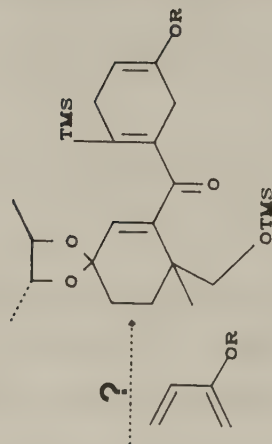
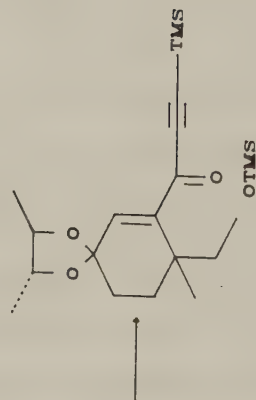
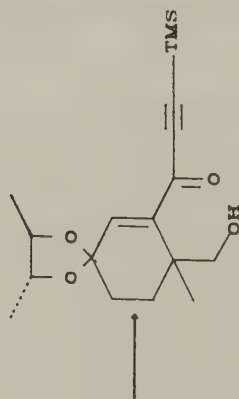
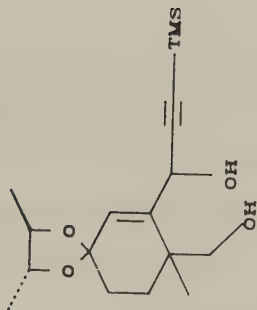
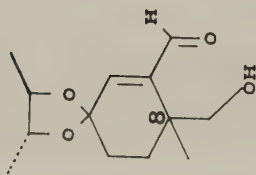
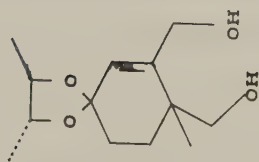
Parallel einhergehend mit den in Kapitel 3 beschriebenen Versuchen wurde ein alternativer Weg zur Bildung der Ringe A/B/C/ von GA_3 ausgelotet (Abb. 30). Er soll, ausgehend vom bereits verwendeten Ring A-Vorläufer 37, über das Acetylanderivat 56 zur Zwischenstufe 57 führen. 57 wäre ein geeignetes Substrat, um mittels Nazarov-Cyclisierung das A/B/C-Grundgerüst aufzubauen.

4.1. Darstellung von 56

Durch Reduktion von 37 mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether erhielt man in einer Ausbeute von 85% ein Diastereoisomeren-Gemisch der Konstitution 51. Die anschließende Oxidation des Allylalkohols 51 mit Mangandioxid lieferte den Aldehyd 52 (97% Ausbeute). Bei längerer Reaktionsdauer wurde das Lacton 53 als Nebenprodukt gefunden (siehe 4.2). An 52 konnte nun die Acetylen-Komponente eingeführt werden. Dies geschah durch Umsetzung des Aldehyds 52 mit Lithium-Trimethylsilylacetylen in Dimethoxyethan bei -78°C . Der resultierende Alkynylalkohol 54 besteht aus einem Gemisch zweier Diastereoisomeren 54a und 54b, die laut $^1\text{H-NMR}$ -Daten im Verhältnis 3 : 2 stehen. Im IR-Spektrum findet man die OH-Bande bei 3400 cm^{-1} und die $-\text{C}\equiv\text{C}$ -Bande bei 2180 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das olefinische Proton der beiden Diastereoisomeren bei 6.26 und 6.20 δ (je ein s, 0.4 bzw. 0.6 H). Das Massenspektrum zeigt den Molekülion-Peak ($m/z = 338$). Basispeak $m/z = 73$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).



R = COOMe



Die Stereoselektivität beim Angriff des Lithium-Reagenzes an den Aldehyd 52, die zur Bildung von nur zwei statt der zu erwartenden vier Diastereoisomeren führt, kann nach Modellbetrachtungen dadurch erklärt werden, daß eine Komplexierung der Sauerstoff-Funktionen des Aldehyds und des Alkohols von 52 durch Lithium-Ionen stattfinden könnte. Dadurch müßte der nucleophile Angriff des Lithiumtrimethylsilylacetyls an den Aldehyd bevorzugt von der weniger gehinderten, d. h. der Methylgruppe an C-8 abgewandten Seite her erfolgen (Abb. 31).

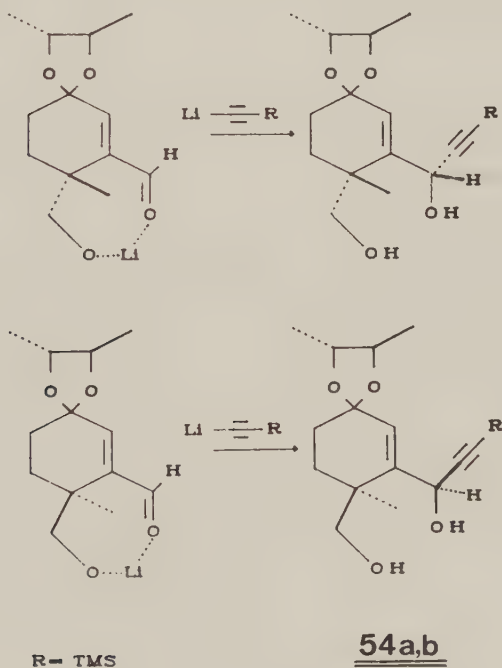
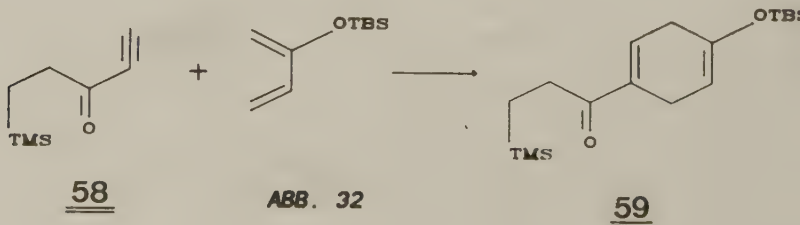


ABB. 31

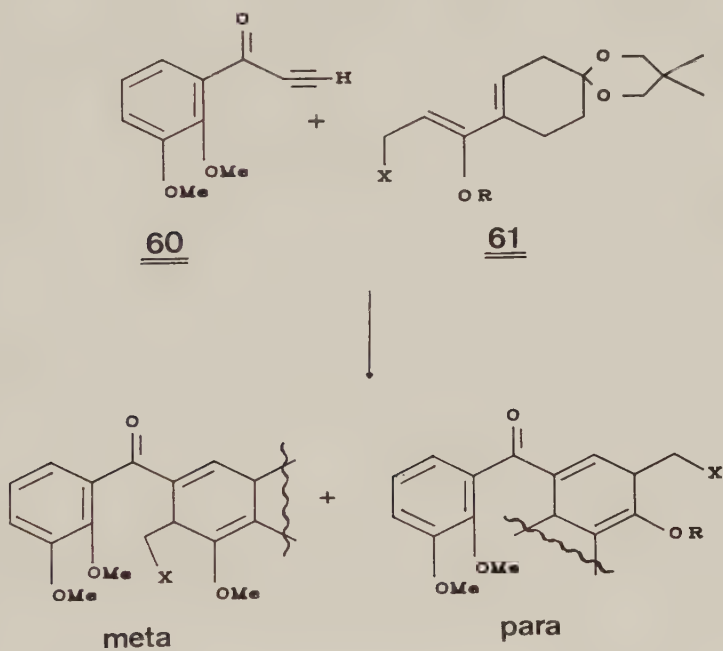
Die anschließende Oxidation von 54 mit Mangandioxid in Chloroform lieferte das Alkinylketon 55 in einer Ausbeute von 37% (bezogen auf Aldehyd 52). Das IR-Spektrum zeigt eine $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bande bei 2160 cm^{-1} und eine $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1630 cm^{-1} . Im Massenspektrum findet man den Molekülionpeak ($m/z = 336$) und wiederum als Basispeak bei $m/z = 73$ das $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -Fragment. Die Alkoholfunktion in 55 wurde durch die Umsetzung mit N,O-Bis(trimethylsilyl)-Trifluoracetamid, Triethylamin und Trimethylchlorsilan als Trimethylsilylether (56; Ausbeute 97%) geschützt. Die Struktur von 56 ist durch die spektroskopischen Daten belegt.

4.2. Diels-Alder-Versuche mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien

Mit der Synthese von 56 sowie weiteren in diesem Abschnitt beschriebenen Alkinylketonen bietet sich nun die Möglichkeit, Diels-Alder Reaktionen mit geeigneten Dienolderivaten zu studieren. Vedeys et al.⁷¹ berichteten mit Bezug auf die Synthese von 11-Deoxyanthracyclin über die Kondensation des Alkinylketons 58 mit 2-t-Butyldimethylsilyloxy-1,3-butadien. Sie erhielten bei dieser Kondensation ausschließlich das para-Produkt 59 (Abb. 32).



Bei der Kondensation des Dienolcarbonats 61 ($R = CO_2Et$) mit Alkynylketon 60 wurde ein Gemisch von meta- und para-Produkten (Hauptkomponente: meta-Isomeres) erhalten (Abb. 33).



meta : para

$R = CO_2Et$, $X = TMS$	11	:	1
$R = CO_2Et$, $X = H$	7	:	4
$R = TBS$, $X = TMS$	4	:	7
$R = TBS$, $X = H$	2	:	9

ABB. 33

Wie aus Abb. 33 hervorgeht, spielen Substituenten-Effekte (Silangruppe gegenüber Carbonatgruppe) bei dieser Kondensation eine wesentliche Rolle. Die Enolcarbonate haben einen geringeren para-dirigierenden Einfluß im Vergleich zu den Enolsilanen. Auch der allylische Silanrest⁷² und das Ketal ergaben eine erhöhte Selektivität zugunsten des meta-Produktes. Unsere Reaktionsansätze mit den silylierten Alkinonen 55 und 56 (siehe Abb. 30) lieferten beim Erhitzen mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien auch bei vielfältiger Variation der Versuchsbedingungen (siehe Experimenteller Teil) keine Cycloadditionsprodukte. Einzig das nicht-silylierte Alkinon 62, welches in der Sequenz 51 → 53 → 62 (Abb. 34) mit hoher Ausbeute dargestellt wurde, ergab ein Additionsprodukt. Wie aufgrund der vorgängig diskutierten Resultate zu erwarten, bildete sich ausschließlich das para-Produkt, welches sehr leicht zu 63 aromatisierte.

Auch der Zusatz einer milden Lewissäure [Eu(fod)₃], wie sie von Danishefsky et al.⁷³ verwendet wurde, und die mit Silyloxy-Dienen kompatibel ist, ergab keine Verbesserung von Reaktivität und Regioselektivität.

Bemerkenswert ist die Bildung von 64 aus 62. Diese Cyclisierung wurde bei der Aufarbeitung einer Lewissäure-katalysierten Reaktion mit Triethylamin-Methanol bei RT gefunden. Die Umsetzung könnte später von Bedeutung sein, da es sich bei 64 um einen möglicherweise guten Kandidaten für weitere Untersuchungen von Cycloadditions-Reaktionen handelt. 64 besteht aus einem Gemisch von zwei Diastereoisomeren im Verhältnis 3 : 1. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint das olefinische Proton an C-6 der beiden Komponenten bei

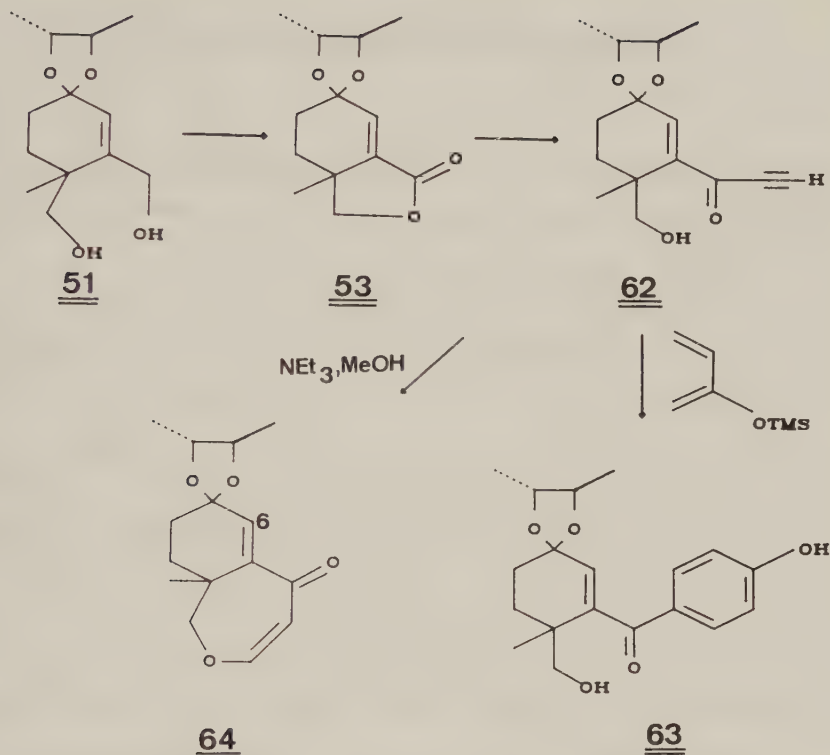
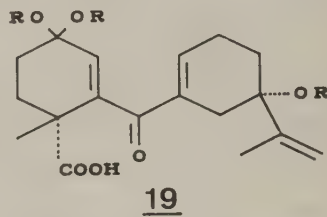
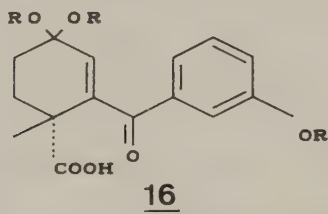


ABB. 34

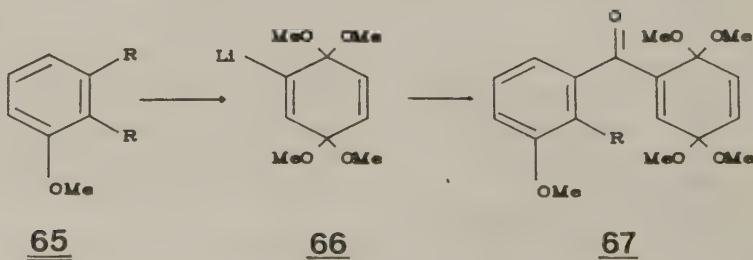
6.62 und 6.56 δ (je 1 s; 0.25 bzw. 0.75 H). Bei 6.73 δ (d; $J = 8$ Hz) findet man das β -Proton des α, β -ungesättigten Ketons und bei 5.55 δ (d; $J = 8$ Hz) das α -Proton. Charakteristische Signale im IR-Spektrum sind die C=O-Bande bei 1620 cm^{-1} und die C=C-Bande bei 1600 cm^{-1} . Die Ether-Banden erscheinen bei 1310, 1280 und 1100 cm^{-1} . Im Massenspektrum findet man neben dem Molekülion-Peak bei $m/z = 264$ Fragmente, die auf der Abspaltung von $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$ ($m/z = 209$) und C=O ($m/z = 236$) beruhen. Der Basispeak erscheint bei $m/z = 55$ ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ -Fragment).

5. Synthese des A/B/C-Ringgerüsts durch Photo-Nazarov- Cyclisierung

Zur Erinnerung sind hier die in 1.3 erwähnten, und von uns angestrebten Zwischenprodukte 16 und 19 noch einmal aufgezeigt.



Diese sind, wie im einleitenden Kapitel besprochen, geeignete Substrate, um mittels einer Photo-Nazarov-Cyclisierung die Ringe A/B/C nach dem Prinzip AC → A/B/C darzustellen. Für beide Fälle planten wir, die Vorläufer 16 und 19 durch Kondensation eines anionischen Ring C-Synthons mit einem entsprechend funktionalisierten elektrophilen Ring A-Equivalent zu synthetisieren. Experimentell haben wir uns vorerst an ein Analogbeispiel aus der Literatur gehalten. Swenton et al.⁷⁴⁻⁷⁶ berichteten über die Kondensation des lithiierten Bisketalquinonderivates 66 mit Dimethyl-3-methoxyphthalat 65 (→ 67, Abb. 35). Wie die Autoren fanden, ist 66 aus dem entsprechenden Chlor bzw. Bromderivat durch Halogen-Metall-Austausch mit n- oder t-Butyllithium gut zugänglich.



R = COOMe

ABB. 35

5.1. Kopplungsversuche mit Ring C-Vinyl-lithium- Äquivalenten

Auf unsere Zwecke zugeschnitten, mußten vorerst die Ring C-Vinyl-halogenide 70 und 74 als Substrate für die Metallierungsreaktionen synthetisiert werden. Die Reaktion von 1,3-Cyclohexandion mit Oxalylchlorid⁷⁷ in Chloroform lieferte 3-Chlor-2-cyclohexen-1-on (68) in einer Ausbeute von 77%. Die Grignard-Addition von 2-Brompropen an 68 in THF ergab den Alkohol 69, der mit Diisopropylethylamin und 2-Methoxyäthoxymethylchlorid (MEMCl) in Dichlormethan zu 70 derivatisiert wurde. Die Darstellung des MEM-Ethers 70 gelang ausgehend von 68 in einer Gesamtausbeute von 35% (Abb. 36).

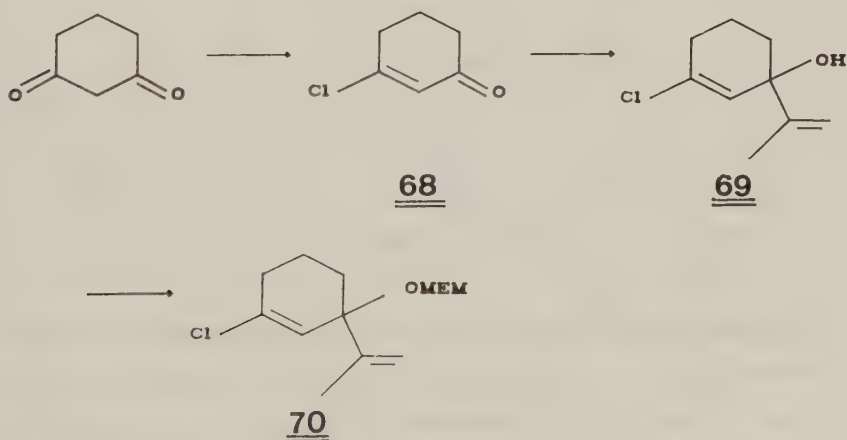


ABB. 36

Das entsprechende Bromderivat 74 wurde wie folgt synthetisiert: Ausgehend von 1,3-Cyclohexandion lieferte die Umsetzung mit Mesylchlorid und Kaliumcarbonat in Dichlormethan 3-Mesyloxy-

cyclohex-2-en-1-on (71, 89%). Die Reaktion von 71 mit Benzyltriethylamoniumbromid⁷⁸ und Bortrifluorid-Etherat in Dichlormethan ergab 72 (82% Ausbeute). In den verbleibenden zwei Stufen wurde analog der Darstellung der oben beschriebenen Chlor-Verbindung verfahren: Grignard-Addition mit 2-Brompropen (+ 73, 98%) und Einführung der MEM-Schutzgruppe (+ 74, Abb. 37).

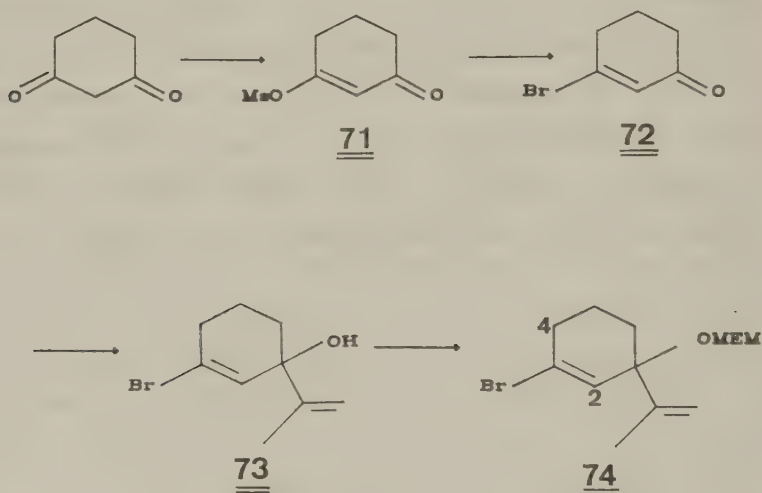


ABB. 37

Seebach et al.⁷⁹ berichteten, daß die allgemein nicht unkritische Metallierung von Vinylhalogeniden bei Verwendung von 2 Molequivalenten t-Butyllithium speziell für den Brom/Lithium-Austausch in gewissen Fällen bessere Resultate ergibt. Das überschüssige Equivalent Lithium-Verbindung und das gebildete t-Butylbromid reagieren schon bei -100 °C schnell ab. Dadurch läßt sich die Konkurrenzreaktion zwischen entstandenem Alkylhalogenid und zugesetztem Elektrophil mit der Vinylolithiumverbindung verhindern.

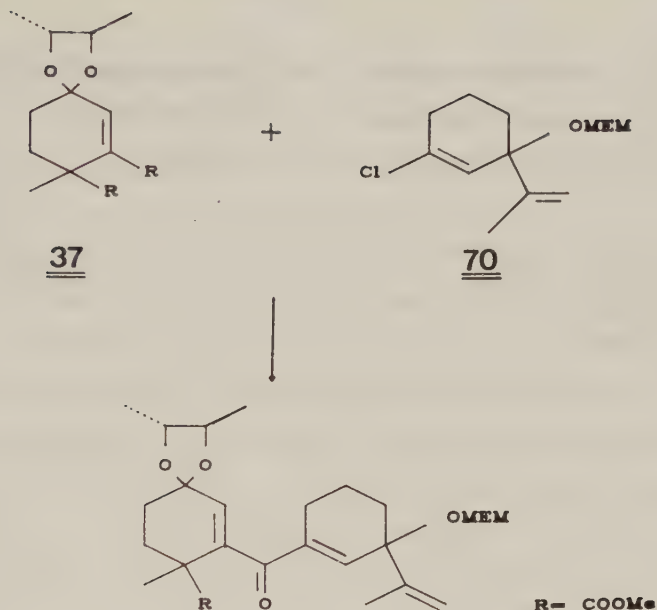


ABB. 38

In Anlehnung an die Arbeiten von Swenton und Seebach wurde nun versucht, 70 mit n- und t-Butyllithium (2 Eq.) in THF bei -78°C zu lithiieren. Dazu gab man Ester 37 (Abb. 38). Es wurde jedoch keine Umsetzung beobachtet. Auch durch Arbeiten bei niedrigen Temperaturen (-100°C) unter Verwendung von Trapp-Mischung⁸⁰, um die Viskosität des Lösungsmittels bei dieser Temperatur niedrig zu halten, erzielte man keinen Erfolg. Auch nach einem Cl/Li-Austausch von 70 mit Lithiummetall⁸¹ in Ether und anschließender Zugabe von Lacton 53 erfolgte keine Kondensation, ebenso wenig nach Br/Li-Austausch am Bromderivat 74 mit t-Butyllithium (in Trapp-Mischung) bei -100°C und Umsetzen mit dem Aldehyd 52. Weitere Versuche zur Verbesserung der Lithiierungs- und Kondensationsbedingungen wurden zunächst nicht unternommen.

5.2. Kopplungsversuche mit lithiierten aromatischen Ring C-Equivalenten - Darstellung von 77 durch Kopplung mit 3-Lithiumanisol

Im Anschluß an die in 5.1 erwähnten Versuche zur Kopplung der lithiierten Vinylhalogenidderivate 70 bzw. 74 mit den verschiedenen Elektrophilen wie dem Ester 37, Aldehyd 52 oder Lacton 53, untersuchten wir die Möglichkeit der Kopplung mit lithiierten aromatischen Derivaten ^{75,82}. Dazu wurde 76 und das Lacton 53 eingesetzt (Abb. 39).

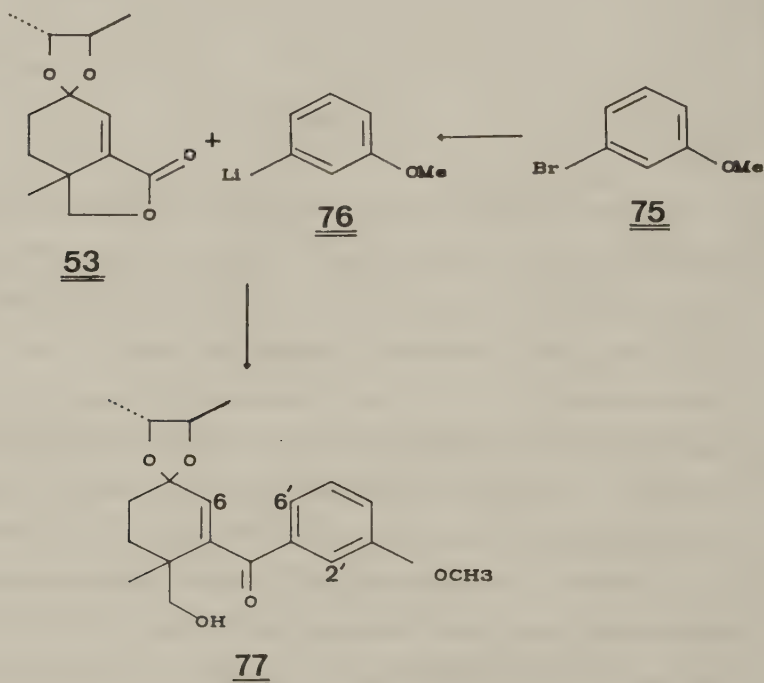


ABB. 39

Die Lithiierung von 3-Bromanisol durch Brom/Lithium-Austausch mit n-Butyllithium in THF bei -78°C erfolgte, wie durch Quenchversuche mit Wasser festgestellt wurde, innerhalb von 3 bis 10 Min. Nach Zugabe des Lactons 53 erhielt man nach 15 bis 30 Min. in einer sehr sauberen Reaktion das kondensierte Produkt 77 (Reinausbeute von 72%), und zwar als ein Gemisch von Diastereoisomeren im Verhältnis von 1.3 : 1. Das IR-Spektrum des Gemisches zeigt Banden für OH bei $3600 - 3200\text{ cm}^{-1}$, für C=O bei 1650 cm^{-1} und für Aryl bei 1595 und 1580 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Proton der beiden Diastereoisomeren an C-6 bei 5.84 und 5.80 δ (je 1 s, 0.43 bzw. 0.57 H). Die aromatischen Protonen können folgendermaßen zugeordnet werden: 7.46 - 7.36 (m, 2 H, HC-6' , HC-2'), 7.32 (ddd, $J = 8, 8$ und 1 Hz ; 1 H; HC-5') und 7.09 δ (m, 1 H; HC-4'). Zum Vergleich wurden die chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen von 3-Methoxyacetophenon⁸³ herangezogen. Im Massenspektrum findet man den Molekülion-Peak ($m/z = 346$), sowie die Abspaltung von $\text{CH}_2=\text{O}^+$ ($m/z = 316$). Der Basispeak bei $m/z = 135$ deutet auf das Fragment $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$ hin. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten entsprechen ebenso eindeutig der Struktur 77. Das UV-Spektrum in Ethanol zeigt Absorptionsmaxima bei 216 ($\epsilon = 15377$), 254 (9019) und 307 nm (1345).

5.3. Photocyclisierung des Aroylcyclohexens 77

Die photochemische Nazarov-Cyclisierung wurde von Woodward et al.⁸⁴ an Systemen wie dem Dicyclohexenylketon 78 untersucht (Abb. 40). Die Autoren erhielten bei der Belichtung von 78 ($\text{R} = \text{H}$) das Keton 79 ($\text{R} = \text{H}$) als Produkt einer disrotatorischen Cyclisierung.

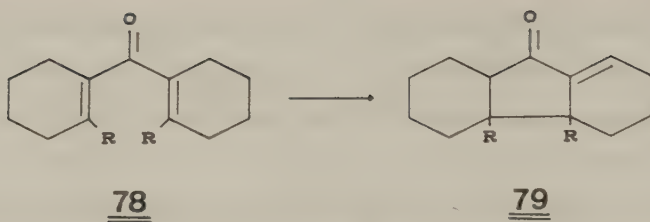


ABB. 40

Smith und Agosta⁸⁵ erhielten bei der direkten oder Triplett-sensibilisierten Bestrahlung von Cyclohexenyl-o-tolylketon 80a das Hexahydrofluorenenonderivat 83a. Als ein möglicher Mechanismus dieser Reaktion wurde vorgeschlagen⁸⁶, daß die nach der Belichtung zunächst gebildete Zwischenstufe 81a (* = ./. oder +/-) einer suprapacialen [1,4]-Wasserstoffverschiebung⁸⁷ folgend, zum stabilen Endprodukt 83a führt (Abb. 41).

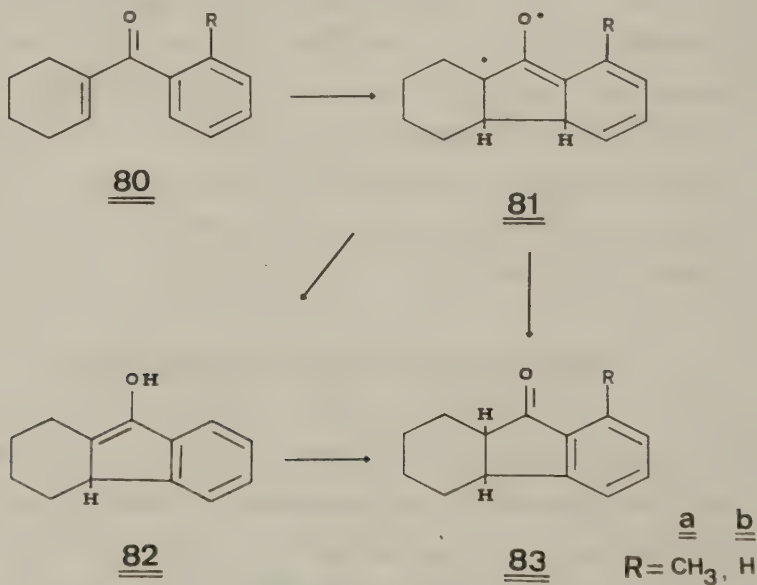
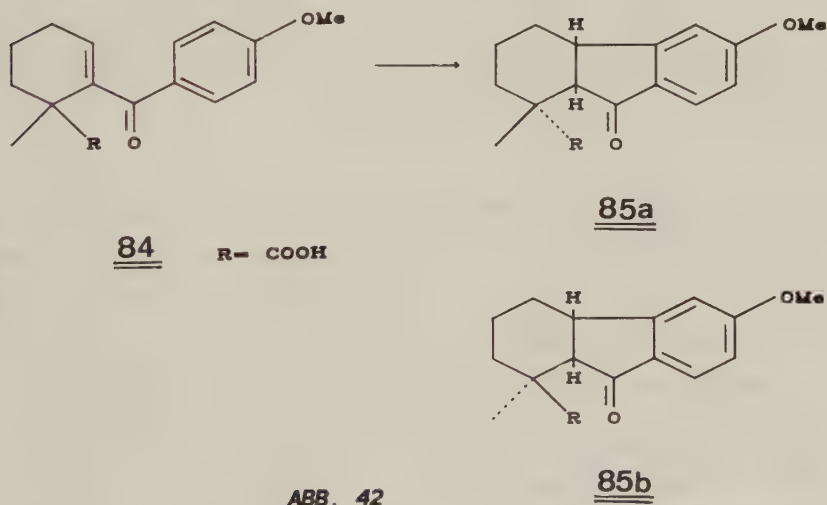


ABB. 41

In unveröffentlichten Versuchen wurden von Amreim und Schaffner für die Photocyclisierung 80b → 83b ($\Phi_{80b \rightarrow 82b} \approx 0.4$), sowohl dieser Weg (81 → 83b; ca. 80%) als auch der alternative mit H^* -Verschiebung an den Sauerstoff unter Ausbildung des Enols 82 nachgewiesen. Jackman et al.⁸⁸ berichteten über die Photocyclisierung von Anisoylcyclohexen 84, das durch Friedel-Crafts-Reaktion zwischen 1-Methyl-2-cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid und Anisol dargestellt wurde. Bei der Belichtung von 84 erhielten die Autoren die epimeren Produkte 85a und 85b (Abb. 42).

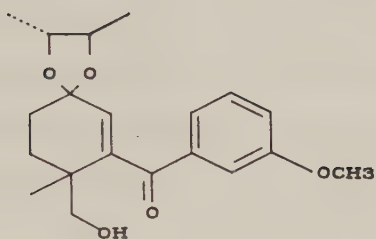


Auf dieser Basis untersuchten wir die photochemische Reaktivität des Aroylcyclohexens 77 (Abb. 43). Unser Fall beinhaltet eine neue und interessante Fragestellung nach der Regioselektivität dieses Cyclisierungsprozesses. Die Problematik stellte sich naturgemäß im Literaturbeispiel in Abb. 42 nicht, und im Beispiel in Abb. 41

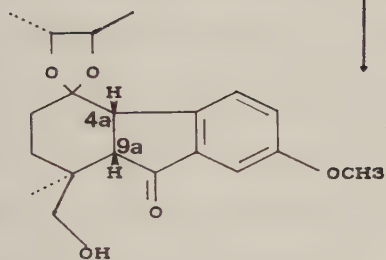
(80a) nur untergeordnet, da hier die sterischen Verhältnisse durch den Substituenten R eindeutig geklärt werden. Für den vorliegenden Fall 77 könnte man wohl Beispiele loser Verwandtschaft aus der Steroid-Literatur heranziehen, die bevorzugte para-Cyclisierung des aromatischen Ringes A in A/C/D $\rightarrow$ A/B/C/D-Prozessen in Gegenwart von Säure bescheinigen⁸⁹.

Die Belichtungen von 77 wurden in verschiedenen Lösungsmitteln wie Cyclohexan, Aceton und Benzol bei 300 nm (RT) durchgeführt, die alle keine großen Unterschiede im Produktmuster zeigten. Die Belichtung von 77 in Benzol ergab ein Gemisch der fünf Isomeren 86a,b, 87a,b und 88 (Massenspektrum des Gemisches: Molekülion-Peak bei $m/z = 346$, Basispeak bei $m/z = 127$).

Eine quantitative Auswertung der Belichtungsergebnisse konnte noch nicht vorgenommen werden, da die Verbindungen unter GC-Bedingungen nicht stabil genug sind, um reproduzierbare Werte zu liefern. Die HPLC-Analysen sind andererseits zuverlässig; sie erlauben jedoch nur eine Abschätzung der Produktverhältnisse. Demzufolge werden die für uns brauchbaren Verbindungen 86a,b und 87a,b als Hauptprodukte gebildet [(86a,b + 87a,b) : 88] = 3 : 1. Mit einer Reinheit der Produktmenge von > 70% kann die Reaktion als synthetisch wertvoll betrachtet werden. Optimierungsversuche mit Berücksichtigung von Temperatur- und Lösungsmittelvariationen könnten in weiterführenden Experimenten eine Steigerung der Ausbeute und möglicherweise der Regioselektivität erbringen. Eine erste Verbesserung wurde bereits bei Belichtung der Analogverbindung 93 in polarem Lösungsmittel erzielt (siehe Kap. 5.4).

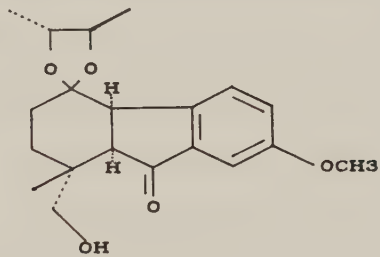


77

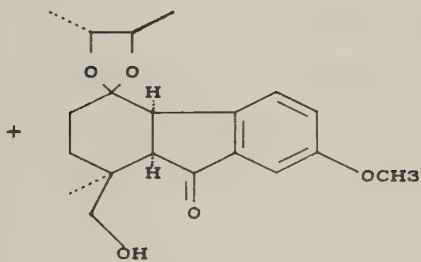


86a

+

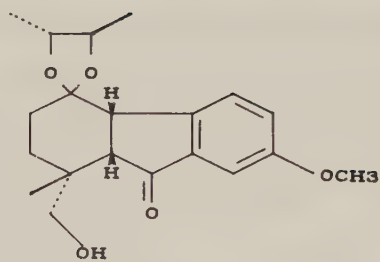


86b

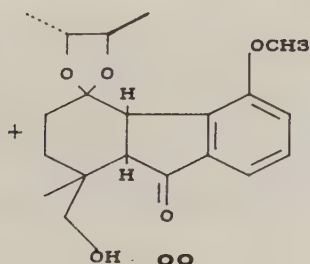


87a

+



87b



88

ABB. 43

Das Diastereoisomerengemisch 86a,b zeigt im IR-Spektrum Absorptionsbanden für C=O bei 1710 cm^{-1} , für Aryl bei 1610 cm^{-1} und 1480 cm^{-1} , sowie für OH bei $3600 - 3300\text{ cm}^{-1}$. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Proton an HC-9a der beiden Isomeren bei 2.97 und 2.88 δ (zwei d; $J_{9a,4a} = 7\text{ Hz}$; je 0.5 H). Das 4a-Proton wird bei 3.50 δ gefunden. Die Kopplungskonstante zwischen den 4a- und 9a-Protonen entspricht einer cis-Kopplung, die für beide Diastereoisomeren eine thermodynamisch stabilere cis-Verknüpfung der Ringe A und B belegt. Dies entspricht auch dem Befund von Jackman et al.⁸⁸ und House et al.⁹⁰, die gezeigt haben, daß cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrofluorenon im Vergleich zur trans-Konfiguration thermodynamisch bevorzugt ist. Jackman et al.⁸⁸ postulierten, daß Ring A von 84 aufgrund der zwei Substituenten an C-1 eine quasi-Sesselkonformation einnimmt. Sie fanden im ^1H -NMR-Spektrum, daß die Methylgruppe an C-1 und das 9a-Proton im Epimer 85a bei höherem Feld erscheint als in 85b. Auf unseren Fall übertragen wären damit die konfigurativen Zuordnungen, wie sie Abb. 44 zeigt, angebracht. Zusätzlich können die folgenden Argumente herbeigeführt werden. In 87a und 87b wird nach Modellbetrachtungen eine equatoriale Anordnung der Hydroxymethylgruppe an C-1 durch die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbildung mit dem Ketonsauerstoff bevorzugt eingenommen. Die dadurch axiale 10-Methylgruppe schirmt die Protonen an C-9a der Verbindungen 87a,b ab. Der entgegengesetzte Effekt (Entschirmung) wird bei Austausch der Substituenten an C-1 (86a,b) wirksam, indem nun die syn-Lage der Hydroxymethylgruppe und der Protonen an C-9a diese zu tieferem Feld verschieben läßt. Die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen der beiden Diastereoisomeren 86a und 86b

entsprechen einer Struktur, bei der die Methoxylgruppe an C-7 liegt. Dies wurde zusätzlich durch Doppelresonanzversuche abgesichert (siehe Experimenteller Teil). Zum Vergleich wurden die chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen von 6-Methoxyindanon⁹¹ und der Dimere des 6-Methoxyindenons (Truxon)⁹² herangezogen.

Das Diastereoisomerengemisch 87a,b zeigt im IR-Spektrum eine OH-Bande bei 3400 cm^{-1} , eine C=O-Bande bei 1710 cm^{-1} und bei 1600 und 1490 cm^{-1} Aryl-Banden. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das 9a-Proton bei $2.67\text{ }\delta$ (dd, $J = 7\text{ Hz}$ und 1 Hz).

88, ebenfalls ein Gemisch zweier Diastereoisomeren, zeigt im IR-Spektrum Banden für OH bei 3400 cm^{-1} , für C=O bei 1700 cm^{-1} und für Aryl bei 1600 und 1490 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches erscheint das 9a-Proton von beiden Isomeren bei $2.52\text{ }\delta$ (2dd, $J_{9a,4a} = 6$ und 1 Hz). Die chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen bei $7.39 - 7.29$ (m; 2 H; HC-8,7), 7.04 und $6.96\text{ }\delta$ (2dd, $J = 6$ und 3 Hz ; 1 H; HC-6) belegen, daß die Methoxylgruppe sich an C-5 befindet.

5.4. Photocyclisierung des Aroylcyclohexens 93

Um die Analytik und damit die Optimierung der Photocyclisierung vereinfacht verfolgen zu können, wurde auf die optisch aktive Diol-Komponente des Acetals verzichtet und Ethylenglykol eingesetzt. Die Synthese von 93 (Abb. 44) erfolgte analog der

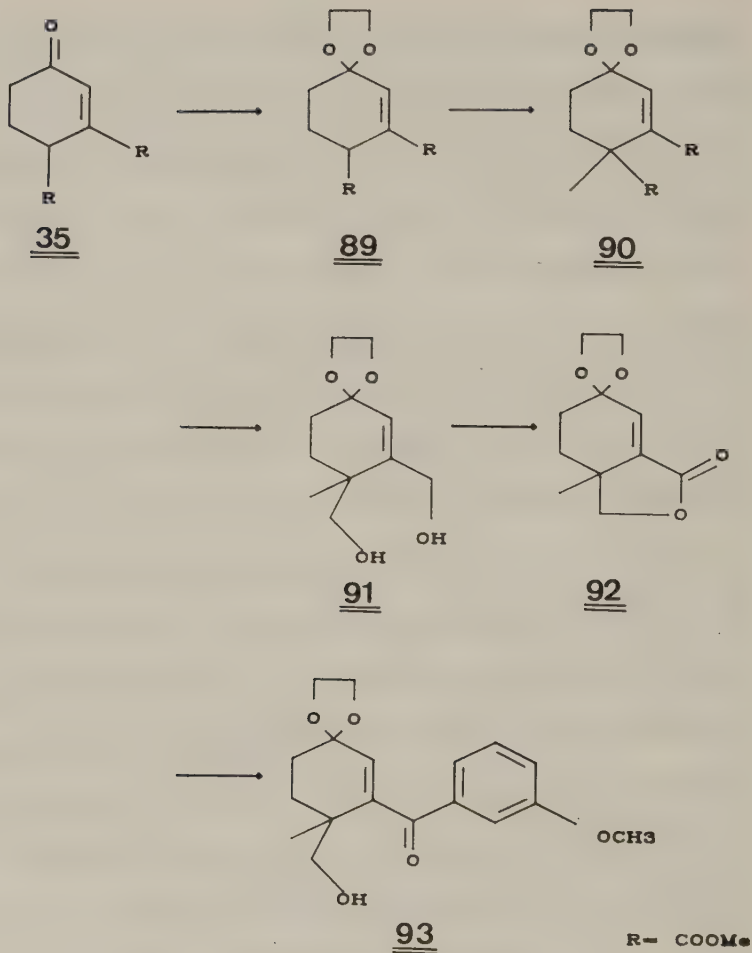


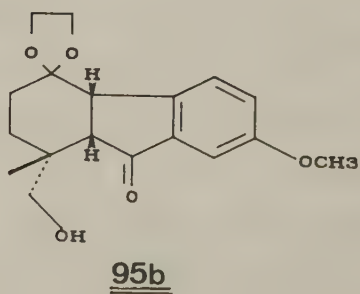
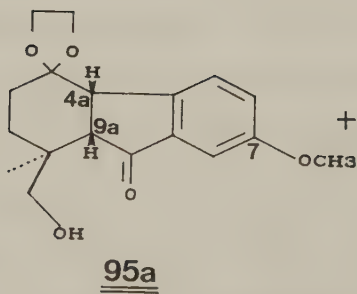
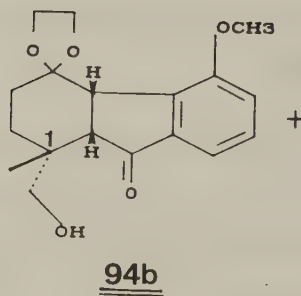
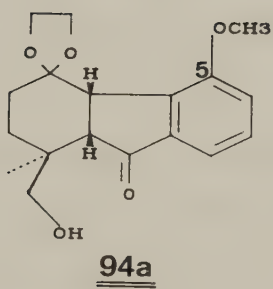
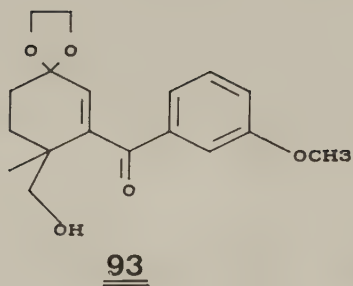
ABB. 44

Darstellung von **77** (Kap. 5.2). Acetalisierung von **35** mit Ethylenglykol und p-Toluolsulfonsäure lieferte **89** in einer Ausbeute von 85%. Die Methylierung von **89** (LDA, MeI, -78 °C) ergab nach Reinigung an Kieselgel **90** (Ausbeute 69%). Nach Reduktion von

90 mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether erhielt man Diol 91 in 89% Ausbeute. Die anschließende Oxidation des Diols 91 mit Mangandioxid in Chloroform lieferte in 48% das Lakton 92. Die Umsetzung von Lacton 92 mit 3-Bromanisol nach Lithium/Brom-Austausch mit n-Butyllithium in THF bei -78°C ergab 93 wiederum problemlos (Ausbeute: 94%).

Die Belichtung von 93 bei 300 nm wurde in Pyrex und den Lösungsmitteln Benzol, Aceton, THF und Methanol durchgeführt. Die saubersten Ergebnisse lieferte die Belichtung in Methanol. Das Photogemisch zeigte im GC und in der HPLC vier Produkte an, die teils im Gemisch als 94a,b und 95a,b identifiziert werden konnten (Abb. 45).

Das IR-Spektrum von 94a zeigt Banden für OH bei $3620 - 3200\text{ cm}^{-1}$, für C=O bei 1720 cm^{-1} und für Aryl bei 1600 und 1490 cm^{-1} . Die NMR-Kopplungskonstante zwischen dem 4a- (3.88 δ) und 9a-Proton (2.76 δ) beträgt 6.5 Hz (cis-Kopplung). Die Methylgruppe an C-1 des Epimers 94a erscheint bei 1.45 δ . Diese Verschiebung zu tieferem Feld deutet zusätzlich zu den in 5.3 erörterten Strukturhinweisen darauf hin, daß die Methylgruppe in der Ebene der Carbonylgruppe und nah am Sauerstoffatom liegt. Die Methoxylgruppe befindet sich an C-5; dies geht aus der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen hervor. Das UV-Spektrum von 94a in Ethanol zeigt Absorptionsmaxima bei 222 ($\epsilon = 20286$), 249 (5136), 284 (1170) und 306 nm (1974). Im Massenspektrum findet man den Molekülion-Peak bei $m/z = 318$. Der Basispeak bei $m/z = 99$ deutet auf das Fragment $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$ hin.



94b und 95a fielen bei der beschriebenen Reinigung vorläufig als Gemisch an. Die Spektren davon erlaubten jedoch eine eindeutige Zuordnung vorzunehmen. Das IR-Spektrum zeigt Banden für OH bei $3620 - 3200 \text{ cm}^{-1}$, für C=O bei 1710 cm^{-1} und für Aryl bei 1600 und 1490 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegen die aromatischen Protonen die Lage der Methoxylgruppe an C-7 für 95a: 7.58 (d, $J = 8 \text{ Hz}$; HC-5), 7.16 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$; HC-8) und 7.07δ (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz ; HC-6). Für die Struktur 94b (Methoxylgruppe an C-5) können die aromatischen Protonen bei 7.33 (m, HC-7,8) und 7.00δ (dd, $J = 6$ und 3 Hz ; HC-6) eruiert werden. Dieser Befund wurde durch Doppelresonanz-Experimente abgesichert (siehe Experimenteller Teil). Weiter können die 4a- und 9a-Protonen zugeordnet werden: für 94b bei 3.94 und 2.55δ mit einer Kopplungskonstanten von 6.5 Hz (vicinale cis-Kopplung); für 95a erscheinen die 4a- und 9a-Protonen bei 3.55 und 2.95δ . Die Kopplungskonstante $J_{4a,9a}$ von 7 Hz entspricht ebenfalls einer cis-Kopplung. Die Protonensignale der Methylgruppen an C-1 dieser Verbindungen erscheinen bei 1.09 und 1.13δ (keine individuelle Zuordnung). Das UV-Spektrum von 94b und 95a in Ethanol zeigt Absorptionsbanden bei 220 ($\epsilon = 21306$), 248 (6169) und 310 nm (2512). Die Massenspektren (nach GC-MS-Kopplung) zeigen den Molekülion-Peak ($m/z = 318$). $m/z = 300$ entspricht der Abspaltung von H_2O und der Basispeak bei $m/z = 99$ deutet auf das Fragment $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$ hin.

Die Struktur von 95b konnte mit den folgenden spektroskopischen Daten abgesichert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum können die 4a- und 9a-Protonen bei 3.63 und 2.67δ zugeordnet werden. Das 9a-Proton dieser Struktur erscheint wiederum durch die schirmende vicinale

Wechselwirkung mit der Methylgruppe an C-1 bedingt, bei höherem Feld als vergleichsweise in 95a. Aus den Kopplungskonstanten kann auch hier die cis-Verknüpfung der Ringe abgelesen werden. Die Signale für die aromatischen Protonen wurden bei 7.44, 7.20 und 7.06 δ registriert. Durch Doppelresonanzversuche und Vergleich mit Spektren von 6-Methoxyindenonderivaten⁹² wurde ersichtlich, daß sich die Methoxylgruppe an C-7 befindet. Die Entkopplungsexperimente verliefen wie folgt. Die Einstrahlung bei 7.06 δ (HC-6) hob die ortho- und meta-Kopplungen $J_{5-6} = 8$ Hz und $J_{6-8} = 2.5$ Hz auf. Die Protonen an C-5 und C-8 erschienen nun gleichzeitig als Singulett. Wurde bei 7.20 δ (HC-8) eingestrahlt, so beobachtete man lediglich das Verschwinden der meta-Kopplungen $J_{6-8} = 2.5$ Hz; das Signal des Protons an C-6 zeigte erwartungsgemäß ein Dublett mit der Kopplung $J_{5-6} = 8$ Hz (ortho). Im Massenspektrum findet man den Molekülion-Peak ($m/z = 318$). $m/z = 300$ zeigt die Abspaltung von H_2O an und der Basispeak ($m/z = 99$) deutet auf das Ketalfragment hin.

6. Ausblick

Durch die Untersuchungen des photochemischen Verhaltens von 29 (und 30) konnten grundlegende Erkenntnisse im Hinblick auf geplante [4+2]-Cycloadditionen gewonnen werden. Es muß weiterhin überprüft werden, wie sich ähnliche Substrate mit Radikalstabilisierenden Substituenten im Dienester-Teil von 29 verhalten. Es wäre auch angebracht, anstelle der mit 29 erprobten intramolekularen Reaktion die entsprechende intermolekulare Variante zu studieren.

Die aus der systematischen Versuchsreihe mit Tandem-Kondensationen gewonnenen Erkenntnisse können zur gezielten Modifikation der Reaktionspartner in weiterführenden Experimenten genutzt werden. Mit der effizienten Synthese von 45 aus dieser Reihe wurde eine Verbindung zugänglich, von der aus Substrate in Reichweite liegen, die das Studium der geplanten photochemischen Ringschlußreaktion $B/C \rightarrow B/C/D$ erlauben werden.

In einer kurzen Reaktionssequenz gelang die Darstellung des hochfunktionalisierten Acetylderivats 56. Davon ausgehend können nun über modifizierte Diels-Alder-Reaktionen A/C-Gerüste aufgebaut und neuartige Photo-Nazarov-Cyclisierungen studiert werden. In der gleichen Versuchsreihe fiel 64 an, ein Chromophor, der zur Untersuchung neuer photochemischer Cycloadditionen eingesetzt werden kann.

Die erfolgreiche Darstellung und Cyclisierung der Aroylcyclohexene 77 und 93 ermöglicht einen guten Zugang zu den Strukturen 86a,b, 87a,b bzw. zu 95a,b, alles potentielle Vorläufer einer Synthese von Gibberellinsäure GA_3 .

Die Synthese dieser Verbindungen wurden in nur 7 Stufen verwirklicht. Dieser Syntheseweg ermöglicht prinzipiell auch einen einfachen Zugang zu den entsprechenden optisch aktiven Verbindungen, und zwar über die Trennung der beiden Diastereoisomeren 37 nach 3 Stufen. Damit wäre gegenüber der in der Einleitung beschriebenen Synthese von Corey et al., welche auf einer sehr späten Stufe die Trennung vornimmt, ein wesentlicher Fortschritt erzielt. Auch die veranschlagte Gesamtstufenzahl kann die bisherigen Arbeiten weit unterbieten.

Zusätzlich gelang es durch die erfolgreiche Erprobung der Photo-Nazarov-Cyclisierung eine weitere Klasse Licht-induzierter Reaktionen synthetisch wertvoll zu nutzen. Diese Methode kann, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, als mögliche Alternative zu den in der Literatur überwiegenden Säure-katalysierten Varianten auch bei äußerst labilen Verbindungstypen effizient eingesetzt werden. Die dabei gefundene beachtliche Regioselektivität wird mit Sicherheit weiterführende mechanistische Arbeiten und synthetische Anwendungen stimulieren.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

Herr H. Behlau führte die GC-Untersuchungen durch.

Die Aufnahme der 80 MHz- ^1H -NMR und 20.1 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren führte Frl. U. Harms durch.

Die Aufnahme der 270 MHz- ^1H -NMR und 67.89 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren führte Herr J. Bitter durch.

Frl. B. Scheer führte die UV-Messungen aus.

Frl. H. Kranz führte die IR-Messungen aus.

Herr W. Schmöller und Herr W. Joppek besorgten die Aufnahme der MS-Spektren.

Herr W. Hermes führte die HPLC-Trennungen durch.

Allen möchte ich an dieser Stelle herzlich für ihre Bemühungen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

1. Geräte, Methoden und Materialien

UV-Spektren: aufgenommen mit einem Cary 17 und einem MIT-20 Spektrometer. λ_{max} -Werte in nm; ϵ -Werte in ().

IR-Spektren: aufgenommen mit einem Perkin-Elmer 298 - Instrument. Die relativen Bandenintensitäten sind charakterisiert mit den Symbolen s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach) und b (breites Signal). Als Lösungsmittel diente Chloroform; andere Lösungsmittel werden erwähnt.

NMR-Spektren: aufgenommen mit Varian EM 360 (60 MHz für ^1H) sowie Bruker WP-80 (80 MHz für ^1H und 20.1 MHz für ^{13}C) und WH-270 Instrumenten (270 MHz für ^1H und 67.89 MHz für ^{13}C). Als Lösungsmit-

tel diene CDCl_3 ; andere Lösungsmittel werden erwähnt. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz, und die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben.

Massenspektren: aufgenommen auf Varian MAT CH 5 bei 70 eV Ionisationsenergie.

Gaschromatographie: durchgeführt mit einem Gaschromatographen Varian 1700 - Instrument mit Flammenionisationsdetektor, welcher mit einem Spectra Physics Autolab System I Integrator verbunden ist, durchgeführt. Trägergas war Stickstoff.

Schmelzpunkte: gemessen auf einem Kofler-Gerät unkorrigiert.

Dünnschichtchromatographie: ausgeführt mit DC-Fertigplatten 0.25 mm (Merck), Kieselgel F_{254} . Als Ansprühreagenz diene Molybdato-phosphorsäure-Cer(IV)-Sulfat⁹³: Eine Lösung von 25 g Molybdato-phosphorsäure und 10 g Cer(IV)-Sulfat in einer Mischung aus 940 cm^3 Wasser und 60 cm^3 konz. H_2SO_4 .

Säulenchromatographie: an Kieselgel 0.063 - 0.2 mm (Merck), Alox neutral und basisch der Aktivitätsstufe I (Woelm). Falls nicht anders vermerkt wurden die Trennungen nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie⁹⁴ durchgeführt.

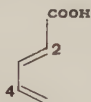
Photoreaktionen: Alle Proben wurden vor der Belichtung wähen 20 Min. im Argonstrom entgast. Als Photoreaktor wurde ein Rayonet RPR-100, ausgerüstet mit 254, 300 und 350 nm-Lampen, verwendet.

Elementaranalysen: durchgeführt von Dornis und Kolbe in Mülheim-Ruhr.

2. Darstellung von Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-2',4'-pentadienoat (29)

2.1 2,4-Pentadiensäure

Die Darstellung von 2,4-Pentadiensäure erfolgte nach dem Verfahren von Davies⁶³.



IR 3500 - 2400 (b, COOH); 1700 (s, C=O); 1640 (w); 1600 (w).

¹H-NMR (80 MHz) 10.40 (s, breit; 1 H; COOH; austauschbar mit D₂O), 7.26 (dd, J = 16.25 und 10.5; 1 H; HC-3), 6.50 (ddd, J = 17, 11.25 und 10.5; 1H; HC-4), 5.90 (d, J = 16.25; 1H; HC-2) 5.55 (dd mit Feinkopplung, J = 17 und 11.25; 2 H; HC-5).

MS (C₅H₆O₂) 98 (M⁺), 70, 55, 53, 42, 27 (100%).

2.2 2,4-Pentadiensäurechlorid

Zu 0.40 g (2.93 mMol) wasserfreiem Zinkchlorid (getrocknet im Ölpumpenvakuum bei 200 °C) wurden unter Argon 12.20 g (0.124 Mol) 2,4-Pentadiensäure und 0.2 g Zinkstaub und 130 cm³ Petrolether gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei 60 °C gerührt. Zu der heißen Lösung wurden vorsichtig 11 cm³ Thionylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 4 Std. bei 60

°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch abdestilliert. Man erhielt 130 cm³ 2,4-Pentadiensäurechlorid im Gemisch mit Petrolether. Sdp.: 30 - 40 °C / Wasserstrahlvakuum.

IR 2940 (m), 2920 (m), 2860 (m), 1750 (s, C=O), 1620 (w),
 1590 (w).

2.3 Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-2',4'-pentadienoat (29)

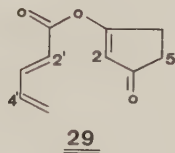
5.0 g (0.051 Mol) 1,3-Cyclopentandion wurden unter Argon und Rühren bei 60 °C in 250 cm³ THF gelöst. Zu der orangegelben Lösung wurden vorsichtig 3.0 g (0.125 Mol) Natriumhydrid (50% Suspension in Öl) zugegeben (Eisbad). Das Reaktionsgemisch wurde nun 1 Std. unter Argon und Rühren bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden 130 cm³ des 2,4-Pentadiensäurechlorids in Petrolether (siehe Abschnitt 2.2) schnell zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 1 Std. Rühren bei RT wurde das überschüssige Natriumhydrid mit Methanol vernichtet. Das Reaktionsgemisch wurde danach abfiltriert. Nach Einengen wurde der Rückstand in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit verd. HCl, die mit NaCl gesättigt war, ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man 11.45 g orangefarbenes festes Produkt. Nach SC-Trennung (Petrolether/Essigester 1:2) erhielt man 5.4 g = 60% weißes kristallines Produkt vom Schmp. 85 - 86 °C.

IR 3000, 2960, 2880, 1750 (s, Estercarbonyl), 1705 (s, C=O),

1680 (s, C=C-O), 1640 (w), 1600 (s).

¹H-NMR (80 MHz) 7.46 (dd, J = 16 und 10; 1 H; HC-3'), 6.54 (ddd, J = 16, 10 und 10; 1 H; HC-4'), 6.28 (s; 1 H; HC-2), 6.02 (d, J = 16; 1 H; HC-2'), 5.65 (dd mit Feinkopplung, J = 16 und 10; 2 H; H₂C-5'), 2.80 (m; 2 H; H₂C-4), 2.48 (m; 2 H; H₂C-5).

¹³C-NMR (20.1 MHz) 206.68 (s; C-1), 179.72 (s; C-1'), 162.10 (s; C-3), 148.58 (d, J = 157.5; C-2), 134.82 (d, J = 157.5; C-4'), 128.18 (t, J = 157.5; C-5'), 119.77 (d, J = 165; C-2'), 116.40 (d, J = 180; C-3'), 33.27 (t, J = 127.5; C-4), 28.74 (t, J = 135; C-5).



MS 178 (M⁺), 81 (100%), 53, 27.

UV (CHCl₃) 265 (8693); (EtOH) 262 (11383); (CH₃CN) 264 (11214).

Elementaranalyse für C₁₀H₁₀O₃ (178.18 g/Mol)

Gef.: C, 67.56; H, 5.66.

Ber.: C, 67.40; H, 5.65.

3. Untersuchung der Photochemie von 29

3.1 Belichtung von 29 (CHCl₃, 300 nm, in Quarz)

In einem Quarzgefäß wurden 100 mg (0.561 mmol) 29 in 10 cm³ Chloroform gelöst. Die Lösung wurde während 16 Std. bei $\lambda = 300$ nm belichtet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ca. 100 mg eines orangefarbenen viskosen Gemischkomplexes.

IR 3600 - 2400 (breit), 1750 (m), 1710 (s), 1680 (m), 1600 (s), 1435 (m), 1410 (m), 1330 (m), 1280 (m), 1150 (s), 1100 (s).

¹H-NMR (60 MHz) 10.02 (s, breit, verschwindet bei Zugabe von D₂O), 6.30 - 5.5 (m), 5.40 (s), 2.55 (s), 3.0 - 2.0 (m).

MS 98 (M⁺), 56, 42, 28 (100%). 178 (M⁺), 162, 134, 126, 98, 85, 83 (100%), 69, 56, 53, 27. 178 (M⁺), 151, 150, 107, 106, 98, 56, 42, 28 (100%). 258 (M⁺), 230, 202, 189, 133, 105, 98, 81, 53, 42, 28 (100%). 258 (M⁺), 240, 230, 196, 189, 178, 150, 105, 79, 55, 44 (100%). Zusätzlich ist eine Verbindung mit der Masse 356 vorhanden.

Das **UV-Spektrum** des Gemisches zeigte ein Absorptionsmaximum in Ethanol bei 255 nm (11797) und in Chloroform bei 245 nm (9691). Das Photoprodukt bildet in methanolischer Eisen-(III)-chlorid-Lösung eine rostbraune Färbung.

Das Photoproduktgemisch wurde in H_2O /Ether gelöst. Die Wasserphase wurde abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde wie folgt charakterisiert:

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 6.70 (s, breit, verschwindet bei D_2O -Zugabe),
5.40 (s; 1 H), 2.50 (s; 4 H).

Diese Daten zusammen mit dem Massenspektrum sind für 1,3-Cyclopentandion charakteristisch. Zusätzlich wurde folgender Nachweis erbracht: Nach 48 Std. Rühren des Produktgemisches (3 : 1) in MeOH erhielt man folgende Veränderungen:

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) Gemisch; Hauptkomponente 3-Methoxy-2-cyclopenten-1-on (Daten der reinen Verbindung siehe unten!).

IR 1700 (s), 1680 (s), 1600 (s), 1300 - 1100 (s), 1040 (s).

MS 112 und 292 (Hauptkomponenten), 178, 193, 276. 112 (M^+),
82, 69 (100%), 54, 42, 41, 39, 27.

Die Masse 112 entspricht der Verbindung 3-Methoxy-2-cyclopenten-1-on. Zwecks Identifizierung wurde 3-Methoxy-2-cyclopenten-1-on aus 980 mg (10 mMol) Cyclopentandion, 6.55 cm^3 Orthoameisensäuremethylester und $0.55 \text{ cm}^3 \text{H}_2\text{SO}_4$ in 20 cm^3 Methanol synthetisiert. Schmp.: 49°C (nach Sublimation bei $25^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr). Die spektroskopischen Daten korrelierten mit der Hauptkomponente des oben beschriebenen Methanoladduktes.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 5.35 (s; 1 H; $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 3.90 (s; 3 H; $-\text{OCH}_3$), 2.90 - 2.30 (m; 4 H; $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$).

3.2. Belichtung von 29 (CHCl_3 , 254 nm, in Quarz)

In einem Quarzgefäß wurden 100 mg (0.561 mmol) 29 in 15 cm³ Chloroform gelöst und für 20 Std. bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ belichtet. Die trüb gewordene Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Man erhielt 76.2 mg eines Gemisches an Photoprodukten. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum dieses Gemisches zeigte folgende Signale: 10.46 (s, mit D_2O austauschbar), 6.25 - 5.30 (m), 5.40 (s, breit), 2.58 (s, breit).

Dies deutete wiederum auf das Vorhandensein von 1,3-Cyclopentanon (siehe Abschnitt 3.1). Zur näheren Identifizierung wurden 50 mg des Photoproduktes in wasserfreiem Methanol gelöst und mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen in 4 cm³ Eiswasser gegossen und dreimal mit je 10 cm³ Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte wurden mit 20 cm³ gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und SC-Trennung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1 : 2) erhielt man 21.4 mg 3-Methoxy-2-cyclopenten-1-on (siehe Abschnitt 3.1).

3.3. Sensibilisierte Belichtungen von 29

Eine 1-proz. Lösung von 29 wurde im Quarzgefäß bei $\lambda = 300$ bzw. 350 nm belichtet.

λ (nm)	Lösungs- mittel	Sensibilisator	Zeit (Std.)	Photoprodukt
300	Aceton	Aceton	6	unidentifizierbarer
350	Aceton	Benzophenon		Gemischkomplex
350	CH ₃ CN	Acetophenon	6	1,3-Cyclopentandion (isolierte Hauptkomponente)

4. Darstellung von trans-Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-2'-methyl-2'-butenoat (30)

4.1. trans-2,3-Dimethyl-acrylsäurechlorid

12.45 g (0.1245 Mol) Tiglinsäure, 0.204 g Zinkstaub und 133 cm³ Petrolether wurden unter Argon zu 0.41 g wasserfreiem Zinkchlorid gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C für 30 Min. gerührt. Zur heißen Lösung wurden 11.2 cm³ Thionylchlorid langsam über einen Zeitraum von 20 Min. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 2 Std. bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch destilliert (35 - 40 °C/Wasserstrahlvakuum). Man erhielt 120 cm³ Tiglinsäurechlorid in Petrolether. IR 1750 (s, C=O).

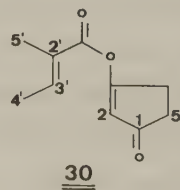
4.2. trans-Cyclopent-2-en-1-on-3-yl-2'-methyl-2'-butenoat (30)

8.13 g (0.0829 Mol) Cyclopentan-1,3-dion wurden in 300 cm³ frisch destilliertem THF bei 60 °C gelöst. Nach Abkühlen wurden 4.38 g (0.1825 Mol) NaH (50% Suspension in Öl) unter Argon langsam zugegeben (Eisbad). Das Reaktionsgemisch wurde danach 1 Std. unter Argon bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen wurden 120 cm³ der Petroletherlösung von Tiglinsäurechlorid (siehe Abschnitt 4.1) zugetropft. Nach 1 Std. Rühren wurde das überschüssige NaH mit MeOH vernichtet. Das RG wurde abfiltriert, und nach Waschen des Filterkuchens mit CHCl₃ wurde das Filtrat mit verd. HCl-Lösung, die mit NaCl gesättigt war, ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man 10.86 g (72.7%) Rohprodukt. Nach SC-Trennung (Petrolether/Essigester 1:3) erhielt man 6.9 g (46.2%) 30.

IR 3000, 2920, 1740 (s, Estercarbonyl), 1710 (s, C=O), 1680 (s), Enolester-Doppelbindung), 1645 (w), 1600 (s).

¹H-NMR (60 MHz) 7.06 (s, breit; 1 H; HC-3'), 6.12 (s; 1 H; HC-2), 2.90 - 2.60 (m; 2 H; H₂C-4), 2.50 - 2.20 (m; 2H; H₂C-5), 1.78 (s, breit; 6 H; H₃C-4',5').

MS (C₁₀H₁₂O₃) 180 (M⁺), 98, 83 (100%), 55, 39, 29.



UV (EtOH) 242 (3280); (CH₃CN) 240 (3375).

Elementaranalyse für $C_{10}H_{12}O_3$ (180.20 g/Mol)

Gef.: C, 66.49; H, 6.75.

Ber.: C, 66.65; H, 6.71.

5. Untersuchung der Photochemie von 30

5.1. Belichtung von 30 ($CHCl_3$, 300 nm, in Quarz)

In einem Quarzgefäß wurden 60 mg (0.333 mMol) 30 in 6 cm³ $CHCl_3$ gelöst. Die Lösung wurde entgast und für 18 Std. bei $\lambda = 300$ nm belichtet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum konnte im Gemisch das Vorhandensein von 1,3-Cyclopentandion nachgewiesen werden (IR, ¹H-NMR: siehe Abschnitt 3.1).

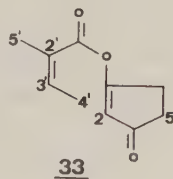
5.2 Belichtung von 30 (Aceton, 300 nm, in Quarz)

100 mg (0.555 mMol) 30 gelöst in 10 cm³ Aceton wurden bei $\lambda = 300$ nm für 7 Std. belichtet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produktgemisch mit SC an Kieselgel (Petrolether/Essigester 7 : 1) getrennt. Man erhielt zwei Fraktionen:

Fraktion 1 25.1 mg (25%) 33

Fraktion 2 62.6 mg (63%) Gemisch aus 30 und 33.

IR 3000 - 2940 (C-H), 1750 (C=O, Ester),
 1710 (C=O), 1680 (Enolester-Doppelbindung),
 1600 (C=C).



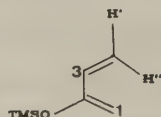
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 6.23 (m; 2 H; HC-2 und $\text{HC-3}'$), 2.93 - 2.68 (m; 2 H; $\text{H}_2\text{C-4}$), 2.55 - 2.28 (m; 2 H; $\text{H}_2\text{C-5}$), 1.90 (s breit; 6 H; $\text{H}_3\text{C-4}', 5'$).

MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$) 180 (M^+), 98, 83 (100%), 55, 39, 29.

6. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-methyl-7,8-dicarbonsäuredimethylester (37)

6.1. 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien

Die Darstellung erfolgte gemäß Literatur⁶⁵.



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 0.30 (s; 9 H; $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 4.39 (s, breit; 2 H; HC-1), 5.12 (d (breite Signale), $J = 10$; 1 H; $\text{H}'\text{C-4}$), 5.50 (dd, $J = 18$ und 2; 1 H; $\text{H}''\text{C-4}$), 6.28 (dd, $J = 18$ und 10; 1 H; HC-3).

6.2. Cyclohex-2-en-4-on-1,2-dicarbonsäuredimethylester (35)

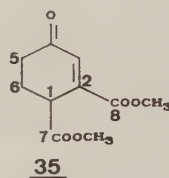
Die Darstellung erfolgte gemäß Literatur⁶⁶.

IR 3020, 2960, (C-H), 1730 (s, Estercarbonyl), 1685 (s, C=O), 1625 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) 6.68 (s; 1 H; HC-3), 3.76 (s; 3 H; $\text{H}_3\text{CO}_2\text{-8}$), 3.72 (m; 1 H; HC-1), 3.67 (s; 3 H; $\text{H}_3\text{CO}_2\text{-7}$), 2.55 - 2.15 (m; 4 H; $\text{H}_2\text{C-5, -6}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.89 MHz) 198.41 (s; C-4), 171.57 (s; C-7), 166.22 (s; C-8), 144.81 (s; C-2), 133.76 (d, $J = 170$; C-3), 52.68 (q, $J = 150$; CH_3 (Methylester)), 52.55 (q, $J = 150$; CH_3 (Methylester)), 40.44 (d; $J = 130$; C-1), 34.79 (t; C-5), 25.67 (t; C-6).

MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$) 212 (M^+), 184, 156 (100%), 153, 141, 125, 109, 93, 65, 59, 41, 39.



UV (EtOH) 218 (12450), 313 (510).

6.3. C(8)-Epimerengemisch der (2R,3R)-2,3-Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7,8-dicarbonsäure-dimethylester (36)

Eine Lösung von 5.75 g (0.027 Mol) 35, 7.332 g = 7.39 cm³ (0.0813 Mol) (2R,3R)-2,3-Butandiol und 675 mg PpTS in 50 cm³ Benzol wurde 5 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Solvens im Vakuum abgezogen. Das Reaktionsgemisch wurde in Ether gelöst und die Lösung mit 20 cm³ gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 20 cm³ gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die Reaktionslösung wurde über MgSO_4 getrocknet,

filtriert und eingeeengt. Nach SC Trennung (Petrolether/Essigester 4 : 1) erhielt man 7.1 g (92.2%) des Ketals 36.

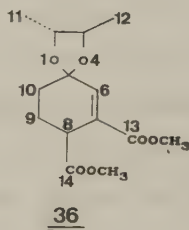
IR 2960, 2880, 1730 (s, C=O), 1655 (m, C=C), 1440 (s), 1380 (m), 1350 (m), 1330 (s), 1260 (s), 1120 (s).

¹H-NMR (270 MHz) 6.75 (s mit Feinkopplung; 1 H; HC-6), 3.87 - 3.57 (m; 2 H; HC-2, HC-3), 3.74 (s; 3 H; H₃CCO₂-13), 3.69 (s; 3 H; H₃CCO₂-14), 3.52 (ddd, J = 5, 5 und 1; 0.5 H; HC-8), 3.44 (ddd, J = 6.5, 6.5 und 1.5; 0.5 H; HC-8), 2.20 - 1.70 (m; 4 H; H₂C-9, H₂C-10), 1.28 (d, J = 6; 6 H; H₃C-11, H₃C-12).

¹³C-NMR (67.89 MHz) 173.40 (s; C-14), 173.0 (s; C-14), 166.86 (s; C-13), 139.33 (d, J = 160; C-6), 139.0 (d, J = 160; C-6), 131.50 (s; C-7), 131.16 (s; C-7), 103.85 (s; C-5), 79.0 (d; C-2), 78.66 (d; C-3), 52.16 (2 q, je J = 145; CH₃ (Methylester)), 41.0 (d, J = 140; C-8), 40.05 (d, J = 140; C-8), 32.82 (t, J = 125; C-10), 32.0 (t, J = 125; C-10), 24.66 (t, J = 125; C-9), 16.85 (q, C-11), 16.71 (q; C-12).

MS (C₁₄H₂₀O₆) 284 (M⁺), 256, 225, 198, 156, 125, 114 (100%), 93, 77, 59.

UV (EtOH) 208 (9523).



Elementaranalyse für $C_{14}H_{20}O_6$ (284.31 g/Mol):

Gef.: C, 59.10; H, 7.02.

Ber.: C, 59.14; H, 7.09.

6.4. C(8)-Epimerengemisch der (2R,3R)-2,3-Dimethyl-
1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-methyl-7,8-
dicarbonsäuredimethylester (37)

Apparatur: 100 ml Zweihalskolben mit Septum und Inertgasaufsatz, Magnetrührer. Die Apparatur wurde ausgeheizt und die Reaktion wurde unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Zu 30 cm³ wasserfreiem Dimethoxyethan gab man mit einer Injektionsspritze 1.28 g = 1.77 cm³ (0.0126 Mol) wasserfreies Diisopropylamin (über CaH₂ destilliert) und anschließend bei -78 °C langsam 713.6 mg = 7.28 cm³ (0.0115 Mol) einer 1.53 molaren n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan. Nach 1.5 Std. wurden unter Rühren 3.0 g (0.01056 Mol) 36, gelöst in 10 cm³ Dimethoxyethan, zugetropft. Schließlich fügte man nach 1.5 Std. unter Rühren 3.0 g = 1.3 cm³ (0.0211 Mol) Methyljodid gelöst in 5 cm³ Dimethoxyethan tropfenweise zu und es wurde nach beendeter Zugabe weitere 1.5 Std. bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde ein Gemisch von 15 cm³ H₂O und 100 cm³ Ether zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit SC (Petrolether/Essigester 1:1) getrennt. Man erhielt 2.94 g (93.4%) des methylierten Produktes 37.

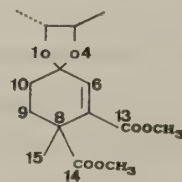
IR 2980 (m), 2960 (m), 2880 (m), 1730 (s, C=O), 1650 (w, C=C), 1440 (m), 1380 (m), 1360 (w), 1270 (s), 1130 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz) 6.67 und 6.63 (2 s; je 0.5 H; HC-6), 3.81 - 3.39 (m; 2 H; HC-2 ; HC-3), 3.69 (s, spaltet in zwei Signale beim Zusatz von Eu(fod)_3 ; 3 H, $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{-13}$), 3.60 (s, spaltet in zwei Signale beim Zusatz von Eu(fod)_3 ; 3 H; $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{-14}$), 2.16 - 1.60 (m; 4 H; $\text{H}_2\text{C-9}$, $\text{H}_2\text{C-10}$), 1.39 (s, spaltet in zwei Signale beim Zusatz von Eu(fod)_3 ; 3 H; $\text{H}_3\text{C-15}$), 1.22 (d, $J = 6$; 6 H; $\text{H}_3\text{C-11}$, $\text{H}_3\text{C-12}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.89 MHz) 176.80 (s; C-14), 176.44 (s; C-14), 166.44 (s; C-13), 138.84 (d, $J = 170$; C-6), 138.22 (d, $J = 170$; C-6), 136.80 (s; C-7), 103.64 (s; C-5), 103.44 (s; C-5), 78.66 (d; C-2), 78.11 (d; C-3), 52.53 (2 q, $J = 145$; CH_3 (Methylester)), 44.11 (s; C-8), 33.04 (t; $J = 135$, C-10), 30.44 (t, $J = 130$; C-9), 30.00 (t, $J = 130$; C-9), 22.93 (q, $J = 130$; C-15), 21.84 (q, $J = 130$; C-15), 16.88 (4 q; C-11, C-12).

MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$) 298 (M^+), 283, 270, 266, 239, 198 (100%), 167, 139, 91, 79, 59.

UV (EtOH) 210 (6056).



37

Elementaranalyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (298.33 g/Mol)

Gef.: C, 60.50; H, 7.48.

Ber.: C, 60.59; H, 7.43.

7. Tandem-Kondensationsexperimente zur Bildung der Ringe A/B/C

7.1. Cyclohex-2-en-1-methyl-4-on-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (46)

7.1.1. Deketalisierung von 37 durch Nafion-TMS

100 mg (0.335 mMol) des Ketals 37 gelöst in 4 cm³ Benzol wurden mit 230 mg Nafion-TMS versetzt und für 48 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch durch eine kurze Florisilsäule filtriert. Die Säule wurde gut mit Ether ausgewaschen. Man erhielt nach Abdampfen des Ethers 49.2 mg (68%) 46 (spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.1.2).

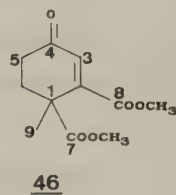
7.1.2. Deketalisierung von 37 durch PpTs in Aceton⁹⁵

2.0 g (6.71 mMol) des Ketals gelöst in feuchtem Aceton wurden mit 450 mg PpTs versetzt und unter Rückfluß für 4 Std. erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Filtration und Einengen im Vakuum und Reinigung des Rohproduktes über eine kurze Kieselgelsäule erhielt man 1.334 g (88%) 46.

IR 3020 (m), 2975 (m), 1730 (s, Estercarbonyl), 1685 (s, C=O), 1615 (w), 1440 (m), 1300 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 6.67 (s; 1 H; HC-3), 3.79 (s; 3 H; $\text{H}_3\text{CO}_2\text{-8}$),
3.68 (s; 3 H; $\text{H}_3\text{CO}_2\text{-7}$), 2.71 - 2.0 (m; 4 H; $\text{H}_2\text{C-5}$,
 $\text{H}_2\text{C-6}$), 1.56 (s; 3 H; $\text{H}_3\text{C-9}$).

MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$) 226 (M^+), 198 ($\text{M}^+ - \text{CO}$),
194, 170, 167 ($\text{M}^+ - 59$), 135, 123,
107, 79 (100%), 59, 39.



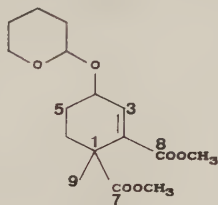
7.2. Cyclohex-2-en-1-methyl-4-hydroxy-1,2-dicarbonsäure-
dimethylester (47)

Die Lösung von 220 mg (0.973 mmol) 46 in 3 cm³ Ethanol wurde bei -78 °C zu 10 mg (0.27 mmol) NaBH_4 in 2 cm³ Ethanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei -78 °C und 0.5 Std. bei -60 °C gerührt. Es wurden danach 1 cm³ gesättigter NaHCO_3 -Lösung zu der Reaktionsmischung gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Ethanol wurde danach im Vakuum abgezogen und das Gemisch in Ether aufgenommen. Nach Waschen mit gesättigter NaCl -Lösung wurde die Etherphase über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 212.2 mg (95.6%) des Alkohols 47.

IR 3400 (b, OH), 3000 (m), 2980 (m), 2885 (m), 1730 (s, Estercarbonyl), 1635 (w), 1440 (m), 1315 (s).

7.3. Cyclohex-2-en-1-methyl-4-(tetrahydro-2-pyranoxy)-
1,2-dicarbonsäuredimethylester (48)

Zu 100 mg (0.4385 mMol) 47 und 55.25 mg = 60 μ l (0.6577 mMol) Dihydropyran in 4 cm³ CH₂Cl₂ wurden unter Argon und Rühren 12.5 mg (0.05 mMol) PpTs gegeben. Das Reaktinsgemisch wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wurde im Vakuum abgedampft. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether versetzt und mit halb-gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man 136 mg (99.4%) 48.



48

¹H-NMR (60 MHz) 7.00 (d; 1 H; HC-3), 4.76 (m; 1 H; OCH),
4.10 - 3.50 (m; 3 H; HC-4, H₂CO), 3.70 (s; 3 H;
H₃CO₂-8), 3.60 (s; 3 H; H₃CO₂-7), 2.52 - 1.11 (m; 13 H;
H₂C-5, H₂C-6, H₂CH₂CH₂C, H₃C-9).

7.4. Tandem Kondensationsversuche

36 Reaktionspartner → Produkt

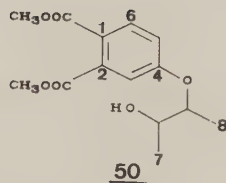
Reak- tionsp.	Base (eq)	Reagenz bzw. Katal.	Lsgs. mittel	Temperatur (°C)	Produkt
<u>37</u>	LDA (1)		DME	-78, RT, Rückfluß	a)
<u>37</u>	NaH (3.4)		Benzol	0, Rückfluß	a)
<u>36</u>	LDA (0.5)		THF	-78, RT	a)
<u>36</u>	LDA (1)	R-Cl(0.5eq) HMPA → <u>42</u>	THF	-78, -20, RT, Rückfluß	Ausg.-Verb. + <u>42</u>
<u>48</u>	LDA (1)		DME	-78, RT, 60	a)
<u>48</u>	LDA (2)	TMEDA HMPA	DME	-78, RT	a)
<u>48</u>	NaOMe (1)		Toluol	0, RT	a)
<u>48</u>	(C ₆ H ₅) ₃ CNa (4)		DME	0, RT	a)
<u>48</u>	(C ₆ H ₅) ₃ Li (4)		DME	0	a)
<u>48</u>	LDA (2)	CuI	DME	-78, RT	a)
<u>90</u>	LDA (1)		THF	-78	a)
<u>49</u>	LDA (1)		THF	-78 → RT	Ausg.-Verb + <u>50</u> (26%)
<u>43</u>	LDA (1)		THF	-78	<u>44</u> (78%)

R = -Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃

a) Es trat keine Umsetzung ein, es wurden ausschließlich die Ausgangsverbindungen isoliert.

7.4.1. Charakterisierung von 50

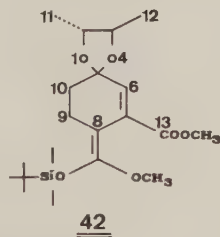
IR 3000 (m), 2960 (m), 1730 (s, C=O),
1600 (m), 1440 (m), 1300 (s, C-O).



¹H-NMR (270 MHz) 7.79 (d, J = ca. 9; 1 H; HC-6), 7.08 (d, J = 2; 1 H; HC-3), 7.00 (dd, J = ca. 9 und 2; 1 H; HC-5), 3.90 - 3.85 (2 s; je 3 H; COOCH₃), 4.0 - 3.5 (m; O-CH-), 1.25 (d, J = 6; 6 H; HC-7,8).

7.4.2. Charakterisierung von 42

¹H-NMR (60 MHz) 5.53 (s; 1 H; HC-6), 3.67 (s; 3 H; H₃CO₂-13), 3.85 - 3.50 (m; 2 H; HC-2,3), 3.40 (s; 3 H; OCH₃), 2.55 - 1.44 (m; 4 H; H₂C-9,10), 1.14 (d; 6 H; H₂C-11,12), 0.90 (s; C(CH₃)₃), 0.12 (s; Si(CH₃)₂).



7.5. Darstellung von 44

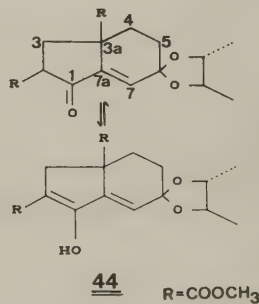
Zu 126.48 mg = 180 µl (1.25 mMol) wasserfreiem Diisopropylamin und 4 cm³ THF wurden bei -78 °C unter Rühren und Argon-Atmosphäre 1.2 cm³ (1.1 mMol) einer 0.9 M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung langsam auf 0 °C erwärmt. Zu der hergestellten LDA-Lösung wurden bei -78 °C 250 mg (0.88 mMol) 36, gelöst in 1 cm³ THF getropft und 1 Std. bei

-78 °C gerührt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 86 mg = 90 µl (1 mMol) Acrylsäuremethylester, gelöst in 1 cm³ THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. bei -78 °C gerührt und dann mit 2 cm³ gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die Mischung wurde mit Ether extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit SC (Petrolether/Essigester 4 : 1) getrennt. Man erhielt 51.0 mg 36 und 186.3 mg (78%) 44.

IR 2960 (m), 2880 (m), 1740 (s; C=O), 1670 (m; Enol), 1610 (m; C=C).

¹H-NMR (80 MHz) 9.82 (s, breit; 0.4 H; OH, Enol), 6.37 und 5.93 (2 s; 0.6 bzw. 0.4 H; HC-7), 3.70 und 3.60 (2 s; 6 H; COOCH₃), 3.90 - 3.50 (m, 2.6 H; CH₃CHCHCH₃, HC-2), 2.90 - 1.65 (m; 6 H; H₂C-3, H₂C-4, H₂C-5), 1.20 (d; 6 H; CH₃CHCHCH₃).

MS (C₁₇H₂₂O₇) 338 (M⁺), 310 ([M⁺ - 28], 100%), 278, 251, 247, 219, 178, 147, 127, 91, 55.



7.6. 2,3,3a,4,5-Tetrahydro-2,3a-bis-methoxycarbonyl-6-oxo-1H-inden-1-on (45)

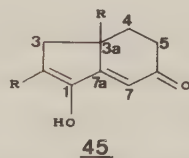
150 mg (0.443 mMol) 44 gelöst in feuchtem Aceton wurden mit einer

Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt und bei 50 °C für 2 Std. erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Ether gelöst, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen wurden die Verunreinigungen durch Lösen in Petrol-ether/Ether (1 : 1) und Filtration entfernt; es blieben 30 mg (26%) eines weißen Pulvers (45) vom Schmp. 142 - 144 °C.

IR 3010 (m), 2980 (m), 1735 (m; C=O), 1670 (s; C=O), 1605 (m; C=C).

¹H-NMR (80 MHz) 9.77 (s; 1 H; OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O), 6.25 (s; 1 H; HC-7), 3.77 (s; 3 H; COOCH₃), 3.66 (s; 3 H; COOCH₃), 3.05 (d, J = 16; 1 H; HC-3), 2.60 (d, J = 16; 1 H; HC-3), 2.85 - 1.80 (m; 4 H; H₂C-4, H₂C-5).

MS (C₁₃H₁₄O₆) 266 (M⁺), 234, 210, 206, 178 (100%), 147, 119, 91.



7.7. Cyclohex-2-en-4 α -hydroxy-4-isopropenyl-1,2-di-carbonsäuredimethylester (38)

24.3 mg (1.0 mMol) Magnesiumspäne wurden im Kolben aufgeheizt und wieder auf RT gebracht; dazu gab man 90 μ l (1.0 mMol) 2-Brompropen in 2 cm³ THF. Die Mischung wurde 2 Std. bei RT gerührt. Zum Grignardreagenz wurden 106 mg (0.5 mMol) 35, gelöst in 2 cm³ THF, bei -10 °C getropft. Nach 1 Std. Rühren bei dieser Temperatur wurden

2 cm³ gesättigte NH₄Cl-Lösung und 3-4 Spatelspitzen Na₂SO₄ zugegeben. Nach 20 Min. Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und SC Trennung an 15 g Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1) erhielt man 22.0 mg (17%) 38.

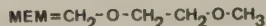
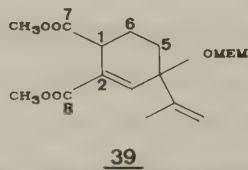
IR 3600 und 3450 (OH), 2960 (C-H), 1730 (s, breit; C=O), 1260 (C-O).

MS (C₁₃H₁₈O₅) 254 (M⁺), 234, 230, 195, 194, 166, 135, 109, 91, 69, 59, 41.

7.8. Cyclohex-2-en-4-isopropenyl-4Z-(2-methoxyethoxy-methoxy)-1,2-dicarbonsäuredimethylester (39)

Zu 20 mg (0.078 mMol) 38 in 3 cm³ wasserfreiem CH₂Cl₂ wurden 700 µl Diisopropylethylamin und 500 µl 2-Methoxy-ethoxymethylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Std. bei RT gerührt. Nach Extraktion mit gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO₄ wurde das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit SC an 10 g Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 15.6 mg (60%) 39.

IR 2950 (m), 2880 (m), 1740 (s; C=O), 1720 (s; C=O), 1640 (vw; C=C), 1225 (s), 1040 (s; C-O).



270 MHz ^1H -NMR Diastereomer A : Diastereomer B = 7 : 4

<u>A</u>	<u>B</u>
7.21 (d, $J = 1.5$; $\underline{\text{H}}\text{C}-3$)	7.23 (d, $J = 1.5$; $\underline{\text{H}}\text{C}-3$)
5.07 (dd, $J = 1.5$ u. 1.5 ; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\text{C}$)	5.05 (dd, $J = 1.5$ u. 1.5 ; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\text{C}$)
5.00 (s; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}'=\text{C}$)	4.86 (s; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}'=\text{C}$)
4.78 (d, $J = 7.5$; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$)	4.81 (d, $J = 7.5$; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$)
4.68 (d, $J = 7.5$; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}'\text{O}$)	4.69 (d, $J = 7.5$; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}'\text{O}$)
3.73 (s; 6 H; $\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2-8$)	
3.64 (s; $\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2-7$)	3.67 (s; $\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2-7$)
3.82 - 3.26 (m; 10 H; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$, $\underline{\text{H}}\text{C}-1$)	
3.32 (s; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)	3.35 (s; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)
2.11 - 1.64 (m; 8 H; $\underline{\text{H}}_2-5$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}-6$)	
1.73 (s; 6 H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).	

MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7$) 342 (M^+), 280, 252, 177, 89, 59 (100%).

8. Diels-Alder-Reaktionen zur Bildung des Ringes C

8.1. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-7,8-bishydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro-[4,5]dec-6-en (51)

Zu einer Suspension von 43.2 mg (1.137 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 cm³ wasserfreiem Ether tropfte man langsam unter Rühren eine Lösung von 308 mg (1.03 mMol) 37 in 5 cm³ Ether. Es wurde anschließend 3 Std. bei RT gerührt. Zu der Mischung wurden 1 cm³ gesättigter NH₄Cl-Lösung und 5 Spatelspitzen Na₂SO₄ gegeben. Nach 10 Min. Rühren wurde der Ether abdekantiert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 263 mg Rohprodukt. Nach SC Trennung (Petrolether/Essigester 1 : 2) isolierte man 211.1 mg (84.69%) des Diols 51.

IR 3420 (OH), 3010, 2980, 2940, 2880, 1100 (C-O).

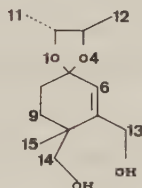
¹H-NMR (270 MHz) 5.59 (s; 0.5 H; HC-6), 5.56 (s; 0.5 H; HC-6), 4.14 - 3.24 (m; 6 H; HC-2, HC-3, H₂C-13, H₂C-14), 3.77 (s, breit; 1 H; OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O), 2.57 (s, breit; 1 H; OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O), 2.12 - 1.63 (m; 4 H; H₂C-9, H₂C-10), 1.25 - 1.13 (2 d; 6 H; H₃C-11, H₃C-12), 0.97 u. 0.95 (2 s; 3 H; H₃C-15).

¹H-NMR (80 MHz) (DMSO) 5.54 und 5.52 (2 d, J = 3; HC-6), 4.70 (t, J = 6; 1 H; O-H), 4.55 (t, J = 6; 1 H; O-H), 3.90 (dd, J = 6 und 3; 2 H; H₂C-13), 3.55 (m; 2 H; H₂C-14),

3.25 (q, J = 6; 2 H; $\underline{\text{HC}}\text{-2}$, $\underline{\text{HC}}\text{-3}$), 2.10 - 2.50 (m; 4 H; $\underline{\text{H}}_2\text{C}\text{-9}$, $\underline{\text{H}}_2\text{C}\text{-10}$), 1.15 (d; 6 H; $\underline{\text{H}}_3\text{C}\text{-11}$, $\underline{\text{H}}_3\text{C}\text{-12}$), 0.90 (s; 3 H; $\underline{\text{H}}_3\text{C}\text{-15}$).

$^{13}\text{C}\text{-NMR}$ (20.1 MHz) 146.88 (s; C-7), 146.59 (s; C-7), 129.07 (d; C-6), 104.79 (s; C-5), 78.57 - 77.78 (d; C-2, C-3), 69.56 (t; C-13), 63.59 (t; C-14), 63.20 (t; C-14), 39.21 (s; C-8), 32.56, 31.87, 31.19 (t; C-9, C-10), 21.56 (q, C-15), 20.91 (q, C-15), 16.80, 16.51 (q, C-11, C-12).

MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$) 242 (M^+), 212, 194, 170, 140, 122, 95, 93, 55 (100%).



51

8.2. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-7-formyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro-[4,5]dec-6-ene (**52**)

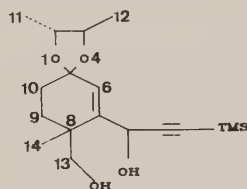
64.3 mg (0.2657 mmol) Diol **51** wurden in 10 cm³ Chloroform gelöst und mit 1.13 g aktiviertem Braunstein (nach Attenburrow⁹⁶ versetzt. Die Suspension wurde 2.5 Std. unter Argon bei RT gerührt. Danach wurde abgesaugt, das MnO_2 mit Chloroform gewaschen und das Solvens im Vakuum abgezogen. Man erhielt 61.8 mg (ca. 97% Ausbeute) Aldehyd **52**.

IR 3440 (OH), 2980, 2960, 2880, 2740, 1690 (s; $\underline{\text{HC}}\text{=O}$), 1630 (vw; C=C), 1450 (m), 1105 (s), 1150 (s).

zogen. Man erhielt nach SC Trennung (Petrolether/Essigester 1 : 1)

25.9 mg (31%) 54.

IR 3400 (OH), 2960, 2940, 2880,
2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$ -), 1100 (C-O),
850 (Si-C).



54

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) 6.26 und 6.20 (2 s; 0.4 u. 0.6 H; HC-6), 4.97 und 4.95 (2 s; 0.4 u. 0.6 H; HC-OH), 3.80 - 3.30 (m; 4 H; HC-2 , HC-3 , $\text{H}_2\text{C-13}$), 3.02 (s, breit; 1 H; OH , mit D_2O austauschbar), 2.24 - 1.34 (m; 4 H; HC-9 , HC-10 , 1.67 (s, breit; 1 H; OH , mit D_2O austauschbar), 1.27 (2 d; 6 H; $\text{H}_3\text{C-11}$, $\text{H}_3\text{C-12}$), 1.04 und 1.02 (2 s; 3 H; $\text{H}_3\text{C-14}$), 0.20 (s; 9 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

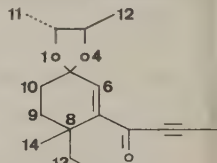
MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$) 338 (M^+), 321, 308, 290, 236, 127, 91, 73 (100%).

8.4. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-7(3-trimethylsilyl-2-propin-1-onyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-ene (55)

2.0 g (8.264 mMol) des Aldehyds 52 wurden analog Abschnitt 8.3 mit Trimethylsilyllithiumacetylid zum Alkohol 54 umgesetzt; dieser wurde nach der Aufarbeitung in 80 cm³ wasserfreiem Chloroform gelöst und mit 10 g aktiviertem Braunstein⁹⁵ versetzt. Die Suspension wurde 2 Std. unter Argon bei RT gerührt. Danach wurde

abgesaugt, das MnO_2 mit Chloroform gewaschen und das Solvens im Vakuum abgezogen. Man erhielt nach SC Trennung (Petrolether/Essig-
ester 2 : 1) 1.0 g (37% von 52) des Ketons 55.

IR 3440 (OH), 2960, 2880, 2160 (w; $\text{C}\equiv\text{C}$),
1630 (s; $\text{C}=\text{O}$), 1260 (s), 1190 (s), 1110 (s).



55

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 7.08 und 7.05 (2 s, zusammen 1 H; $\text{HC}-6$), 4.28
- 3.37 (m; 4 H; $\text{HC}-2$, $\text{HC}-3$, $\text{H}_2\text{C}-13$), 2.69 (s, breit; 1 H;
OH, durch D_2O austauschbar), 2.23 - 1.60 (m; 4 H; $\text{H}_2\text{C}-9$,
 $\text{H}_2\text{C}-10$), 1.30 (d, $J = 6$; 6 H; $\text{H}_3\text{C}-11$, $\text{H}_3\text{C}-12$), 1.16 (s;
3 H; $\text{H}_3\text{C}-14$), 0.22 (s; 9 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$) 336 (M^+), 306, 264, 235, 234, 219, 125, 97,
73 (100%).

8.5. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-
8-trimethylsilyloxymethyl-8-methyl-7(3-trimethylsilyl-
2-propin-1-onyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (56)

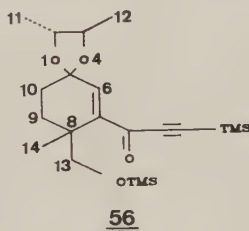
Zu einer Lösung von 110 mg (0.327 mmol) des Alkohols 55 in 3 cm^3
N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoroacetamid wurden unter Argon und
Rühren 45.5 μl (0.327 mmol) Triäthylamin und ca. 5 μl (0.03 mmol)
Trimethylchlorsilan getropft. Nach 15 Std. Rühren bei RT wurde das
Reaktionsgemisch mit H_2O und Ether geschüttelt. Die Etherphase
wurde mit geättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrock-
net. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man 130 mg

(97.3%) 56.

IR 2960, 2870, 2160 (w; C≡C), 1630 (s; C=O), 1250 (s), 1090 (s), 850 (s).

¹H-NMR (60 MHz) 7.06 und 7.03 (2 s; je 0.5 H; HC-6), 4.05 - 3.45 (m; 4 H; HC-2, HC-3, H₂C-13), 2.30 - 1.55 (m; 4 H; H₂C-9, H₂C-10), 1.30 (d; 6 H; H₃C-11, H₃C-12), 1.18 (s; 3 H; H₃C-14), 0.32 (s; 9 H; Si(CH₃)₃), 0.13 (s; 9 H; O-Si(CH₃)₃).

MS (C₂₁H₃₆O₄Si₂) 408 (M⁺), 393, 321, 306, 293, 247, 233, 205, 115, 147, 73 (100%).



8.6. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-7-(2-propin-1-onyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-ene (62)

40 mg (0.098 mMol) 56 gelöst in 1 cm³ MeOH wurden mit einer Spatelspitze KF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 16 Std. gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Mischung mit H₂O und Ether geschüttelt. Die Etherphase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt mit SC getrennt (Petrolether/Essigester 1 : 1). Man erhielt 25.5 mg (98.8%) 62.

IR 3480 (OH), 3300 (C≡C-H), 2940, 2880, 2115 (C≡C), 1640 (s; C=O), 1100 (s; C-O).

MS (C₁₅H₂₀O₄) 264 (M⁺), 234, 192, 163, 162, 133, 91, 53, 28 (100%).

8.7. Darstellung von Lakton 53

80 mg (0.330 mMol) Diol 51 wurden in 8 cm³ Chloroform gelöst und mit 2.0 g aktiviertem Braunstein⁹⁵ versetzt. Die Suspension wurde 24 Std. bei RT gerührt. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 66.0 mg (84%) des Lactons 53.

IR 2995, 1760 (s, C=O, Lakton), 1240 (s), 1210 (s), 1100 (s).

¹H-NMR (270 MHz) 6.39 und 6.36 (2 s; 0.55 und 0.45 H; HC-6), 4.16 (dd, J = 8, 3; 1 H; HC-14), 3.90 (d, J = 8; 1 H; HC-14), 3.80 - 3.54 (4 q, J = 6; 2 H; HC-2, HC-3), 2.21 - 1.75 (m; 4 H; H₂C-9, H₂C-10), 1.28 und 1.26 (2 d, J = ca. 6; insgesamt 6 H; H₃C-11, H₃C-12), 1.25 (2 s; insgesamt 3 H; H₃C-15).

¹³C-NMR (20.1 MHz) 169.64 (s; C-13), 137.68 (s; C-7), 137.46 (s; C-7), 132.42 (d; J = 167.5; C-6), 131.62 (d; J = 167.5; C-6), 103.98 (s; C-5), 79.26 (t; C-14), 78.6 (2d; C-2,

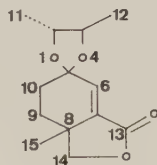
C-3), 38.83 (s; C-8), 31.74 (t; C-10), 31.23 (t; C-9),
22.60 (q; C-15), 17.2 - 16.09 (q; C-11, C-12).

MS ($C_{13}H_{18}O_4$) 238 (M^+), 223 ($M^+ - 15$), 210 ($[M^+ - 28]$)
100%). 194 ($M^+ - 44$), 153, 138, 127, 110, 91, 55.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{18}O_4$ (238.28 g/Mol)

Gef.: C, 65.60; H, 7.56.

Ber.: C, 65.53; H, 7.61.



53

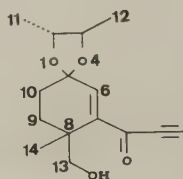
8.8. Darstellung von 62 über Laktone 53

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurden 1.26 cm³ einer 1.5 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 267 µl = 185.22 mg (1.83 mMol) Trimethylsilylacetylen, gelöst in 5 cm³ THF, langsam getropft. Nach 1 Std. wurden unter Rühren bei -78 °C 300 mg (1.26 mMol) des Laktone 53 gelöst in 7 cm³ THF zugetropft. Nach 3 Std. wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und 1 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 3 cm³ gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und 30 Min. bei RT gerührt. Danach wurden 5 Spatelspitzen Na₂SO₄ zu der Mischung gegeben. Nach 10 Min. Rühren wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Solvens im Vakuum abgezogen. Man erhielt nach SC Trennung (Petrolether/Essigester 1 : 1) 225.2 mg (67.7%) 62.

IR 3630, 3500 (OH), 3300 (C≡C-H), 2980, 2940, 2860, 2110 (C≡C), 1648 (C=O), 1110 (C-O).

¹H-NMR (270 MHz) 7.07 und 7.02 (2 s; 0.45 und 0.55 H; HC-6), 3.80 - 3.39 (m; 4 H; HC-2, HC-3, H₂C-13), 3.25 (s; 1 H; C≡C-H), 2.45 (s, breit; 1 H; OH, mit D₂O austauschbar), 2.02 - 1.35 (m; 4 H; H₂C-9, H₂C-10), 1.25 und 1.23 (2 d, J = ca. 8; 6 H; H₃C-11, H₃C-12), 1.10 und 1.09 (2 s; insgesamt 3 H; H₃C-14).

MS (C₁₅H₂₀O₄) 264 (M⁺), 234, 192, 163, 162 (100%), 133, 115, 105, 91, 53.



62

8.9. Diels-Alder-Reaktionen zur Bildung des Ringes C

Dienophil	Temp. (°C)	Lsg.mittel	Dien ^{e)} (eq)	t. (Std.)	Produkt
<u>54</u>	80 + 160	Benzol	2.4	24	<u>54</u> ^{a)}
<u>55</u>	50 + 60	ohne	2.4	24	<u>56</u> 38% + <u>96</u> 34% ^{b)}
<u>56</u>	50 + 130	ohne	2.4	24	keine Reakt.
	180	Toluol	2.4	24	keine Reakt.
	Ampulle				
<u>56</u>	200	Toluol +	7.5	6	<u>55</u> ^{c)} 23% +
	Ampulle	Phenolthiazin			unident. Verb.
<u>56</u>	186	Toluol +	6	72	Gemisch
	Ampulle	Methylenblau ⁹⁸			Komplex
<u>62</u>	Rückfluß	Toluol	6.5	24	<u>63</u> ^{a)} 12%
<u>62</u>	RT	CDCl ₃ + 0.5% Eu(fod) ₃	5	48	<u>64</u> ^{d)} 40%

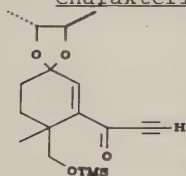
a) nach Rühren für 48 Std. in MeOH

b) Charakterisierung von 96: Das IR-Spektrum von 96 zeigt für die $\text{-C}\equiv\text{C-H}$ -Gruppe die C-H-Valenzschwingungen bei 3300 cm^{-1} und die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Valenzschwingungen bei 2110 cm^{-1} . Die C=O-Bande findet man bei 1645 cm^{-1} . Im Massenspektrum beobachtet man neben dem Molekülion-Peak bei $m/z = 336$ $m/z = 283$ ($\text{M}^+ - \text{OC C-H}$), $m/z = 263$ ($\text{M}^+ - 73$) und den Basispeak bei $m/z = 73$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$].

c) nach Rühren für 24 Std. in MeOH

d) Die Aufarbeitung nach der Reaktion erfolgte durch Schütteln mit NEt_3/MeOH und Waschen mit gesättigter NH_4Cl und gesättigter NaCl -Lösungen. SC-Trennung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1).

e) 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien.

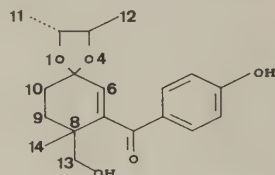


8.9.1. Charakterisierung von 63

IR 3560 - 3040 (OH), 2960, 2920, 2880, 1640 (m; C=O), 1600 (s), 1510 (vw), 1320 (s), 1170 (s), 1100 (s).

¹H-NMR (270 MHz) 7.85 (d, J = 8; 2 H; Phenyl-H), 6.85 (d, J = 8; 2 H; Phenyl-H), 5.81 und 5.74 (2 s; 0.4 und 0.6 H; HC-6), 3.72 - 3.40 (m; 5 H; HC-2,3, H₂C-13, OH, mit D₂O austauschbar). 2.30 - 1.40 (m; 4 H; H₂C-9,10), 1.20 (2 d; 6 H; H₃C-11,12), 1.04 (s; 3 H; H₃C-14).

MS (C₁₉H₂₄O₅) 332 (M⁺), 314, 302, 260, 243, 230, 121 (100%), 93, 65, 55, 28.

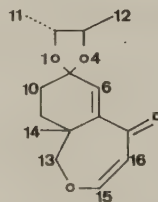


UV (EtOH) 225, 290.

63

8.9.2. Charakterisierung von 64

IR 2980, 2940, 2880, 1620 (s), 1600 (m), 1310 (s), 1280 (s), 1100 (s).



64

¹H-NMR (270 MHz) 6.73 (d, J = 8; 1 H; HC-15), 6.62 und 6.56 (2 s; 0.25 u. 0.75 H; HC-6), 5.55 (d, J = 8; 1 H; HC-16), 4.03 - 3.30 (m; 4 H; HC-2,3 u. H₂C-13), 2.14 - 1.40 (m; 4 H; H₂C-9,10), 1.26 und 1.24 (2 d; 6 H; H₃C-11,12), 1.19

(s; 3 H; H_3C -14).

MS $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4)$ 264 (M^+), 236, 209, 191, 135, 114, 91, 55 (100%).

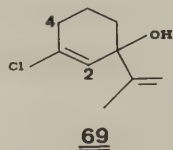
9. Kopplungsversuche von 70 bzw. 74 durch Metallierung:
→ Ringe A/C

9.1. Darstellung von 3-Chlor-1-isopropenyl-1-(2-methoxyethoxy methylether)-cyclohex-2-en (70)

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurden 279.4 mg (11.49 mMol) Magnesiumspäne vorgelegt. Dazu wurden 10 cm³ THF zugegeben. 965 µl (11.49 mMol) 2-Brompropen gelöst in 10 cm³ THF wurden langsam zugetropft. Das Grignardreagenz wurde 3 Std. bei RT gerührt, bis sich das Magnesium löste (graue Lösung). Danach wurden bei 0 °C 1.0 g (7.622 mMol) 68 gelöst in 10 cm³ THF dazugetropft. Es wurde 3 Std. bei 0 °C gerührt. 5 cm³ gesättigter NH_4Cl -Lösung wurden bei 0 °C langsam zu der Mischung gegeben und 5 Min. bei 0 °C gerührt. Die THF-Phase wurde danach abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ether gewaschen. Die vereinigten THF/Ether-Phasen wurden mit 20 cm³ gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 20 cm³ gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man ein öliges Produkt (69), das weiter mit 2.56 cm³ (15 mMol) Diisopropylethylamin und 1.86 cm³ (15 mMol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid in 10 cm³ CH_2Cl_2 umgesetzt wurde. Die Mischung wurde bei RT für 24 Std. gerührt, danach wurde

wurde. Die Mischung wurde bei RT für 24 Std. gerührt, danach wurde mit essigsauerm Wasser geschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit 20 cm^3 gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 20 cm^3 gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt mit SC getrennt (Petrolether/Essig-ester 7 : 1). Man erhielt 700 mg (35%) 70.

Charakterisierung von 3-Chlor-1-hydroxy-1-isopropenylcyclohex-2-en (69):

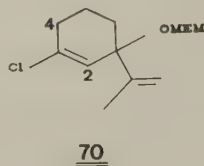


IR 3600, 3400 (OH), 2960, 1650 ($\text{C}=\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) 5.80 (s; 1 H; $\text{HC}-2$), 5.02 und 4.94 (2 s; 2 H; $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.70 - 1.60 (m; 7 H; $\text{H}_2\text{C}-4,5,6$ und OH , mit D_2O austauschbar), 1.88 (s; 3 H; CH_3).

Charakterisierung der Verbindung (70):

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) 6.01 (s; 1 H; $\text{HC}-2$), 4.98 (s; 1 H; $\text{C}=\text{CH}$), 4.92 (s; 1 H; $\text{C}=\text{CH}'$), 4.73 (d, $J = 8$; 1 H; OCH), 4.64 (d, $J = 8$; 1 H; OCH'), 3.78 - 3.45 (m; 4 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.32 (s; 3 H; OCH_3), 2.32 - 2.19 (m; 2 H; $\text{H}_2\text{C}-4$), 1.90 - 1.54 (m; 4 H; $\text{H}_2\text{C}-5,6$), 1.69 (s; 3 H; CH_3).



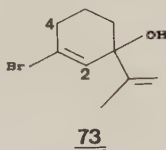
MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}$) 155 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 89, 59 (100%), 45.

9.2. Darstellung von 3-Brom-1-isopropenyl-1-(2-methoxyethoxy-methoxy)cyclohex-2-en (74)

9.2.1. 3-Brom-1-hydroxy-1-isopropenylcyclohex-2-en (73)

Die Darstellungsmethode und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 69 (siehe Abschnitt 9.1). Aus 500 mg (2.85 mMol) 3-Brom-2-cyclohexen-1-on (72) und 109.4 mg Magnesiumspäne, 378 μ l (4.5 mMol) 2-Brompropen in 10 cm³ THF erhielt man 653 mg (98%) 73.

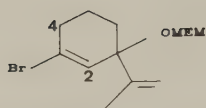
IR .3600 und 3420 (OH), 2960, 1650 (C=C).



¹H-NMR (60 MHz) 5.96 (s; 1 H; HC-2), 5.00 und 4.92 (2 s; 2 H; C=CH₂), 2.83 (s, breit; 1 H; OH, mit D₂O austauschbar), 2.56 - 1.50 (m; 6 H; H₂C-4,5,6), 1.75 (s; 3 H; CH₃).

9.2.2. 3-Brom-1-isopropenyl-1-(2-methoxyäthoxymethoxy)-cyclohex-2-en (74)

Die Darstellungsmethode und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 70. Aus 640 mg (2.74 mMol) 3-Brom-1-hydroxy-1-isopropenylcyclohex-2-en (73), 703 μ l (4.12 mMol) Diisopropylethylamin und 508 μ l (4.1 mMol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid in 10 cm³ CH₂Cl₂ erhielt man nach zweimaliger Trennung an 40 g Kieselgel (Petrol-ether/Essigester 7 : 1) 255 mg 31% 74.



74

MEM=CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃

¹H-NMR (60 MHz) 6.05 (s; 1 H; HC-2), 5.04 und 4.94 (2 s; 2 H; C=CH₂), 4.81 (s, breit; 2 H; OCH₂O), 3.90 - 3.50 (m; 4 H; OCH₂CH₂O), 3.42 (s; 3 H; OCH₃), 2.68 - 1.60 (m; 6 H; H₂C-4,5,6), 1.80 (s; 3 H; CH₃).

9.3. Kopplungsversuche mit 70 bzw. 74 (Tabelle)

Vinyl- halogenid ^{a)}	Elektro- phil ^{a)}	Base ^{a)}	Lösungsmittel ^{b)}	Temp. (°C)
<u>70</u> (0.0767)	<u>37</u> (0.0767)	n-BuLi (0.153)	THF 1 cm ³	-78
<u>70</u> (0.0383)	<u>37</u> (0.0383)	n-BuLi (0.076)	Trapp-Mischung 1 cm ³	-100
<u>70</u> (0.0383)	<u>37</u> (0.0383)	t-BuLi (0.076)	Trapp-Mischung 1 cm ³	-100
<u>70</u> (0.63)	<u>53</u> (0.63)	Li (2.85)	Ether 10 cm ³	RT
<u>74</u> (0.295)	<u>52</u> (0.147)	t-BuLi (0.59)	Trapp-Mischung 2 cm ³	-100
<u>73</u> (0.58)	<u>52</u> (0.30)	t-BuLi (1.738)	Trapp-Mischng. 8 cm ³	-120

a) Mengen in mMol. b) Trapp-Mischung = THF/Ether/Pentan 4 : 1 : 1.

Cl/Li Austauschversuche

- a) Das Chlorid 70 wurde in THF bzw. Trapp-Mischung (s. Tabelle 9.3) vorgelegt, unter Rühren auf -78°C bzw. -100°C abgekühlt und innerhalb von 5 Min. mit n-Butyllithium bzw. t-Butyllithium versetzt. Man rührte für 30 Min., versetzte mit dem Elektrophil, rührte für weitere 30 Min. und ließ dann aufwärmen. Die Reaktion wurde durch GC (OV 101, 22m, $150 - 250^{\circ}\text{C}$, 6°C/Min.) und DC (Petrolether/Essigester 4 : 1) verfolgt. Es trat keine Umsetzung ein.
- b) Das Chlorid 70 (0.63 mMol) wurde in 8 cm^3 wasserfreiem Ether gelöst, dazu gab man 20 mg (2.85 mMol) Lithium und rührte für 24 Std. bei RT und 8 Std. unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0°C wurde das Lakton 53 (0.63 mMol) gelöst in 2 cm^3 Ether dazugegeben. Die Reaktion wurde durch GC (OV 101, 39 m, $130 - 250^{\circ}\text{C}$, 8°C/Min.) 14 Std. verfolgt. Es trat keine Umsetzung ein.

Br/Li-Austauschversuche mit tert.-Butyllithium

Das Bromid 74 wurde in Trapp-Mischung (s. Tabelle 9.3) vorgelegt, unter Rühren auf -100°C bzw. -120°C abgekühlt und mit t-Butyllithium versetzt. Man rührte bei -100°C für 2 Std. bzw. bei -120°C für 1 Std., dann versetzte man mit dem Elektrophil und ließ langsam aufwärmen. Die Reaktion wurde durch GC (OV 101, 22 m, $150 - 250^{\circ}\text{C}$, 6°C/Min.) und DC (Petrolether/Essigester 1 : 2) 15 bzw. 16 Std. verfolgt. Es trat keine Umsetzung ein.

Alle Versuche zum Br/Li-Austausch bzw. Cl/Li-Austausch wurden unter Argon ausgeführt. Für das Kältebad wurden -78°C mit Aceton/-Trockeneis, -100°C mit Methanol/flüssigem Stickstoff und -120°C mit einer Mischung von Petrolether/Aceton/Isopropylalkohol 4 : 1 : 1 und flüssigem Stickstoff eingestellt.

10. Darstellung der C(8)-epimeren (2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Ketone (77)

67.2 mg = 752.5 μl (1.05 mMol) 1.396 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan wurden zu einer Lösung von 196.35 mg = 132.22 μl (1.05 mMol) 3-Bromanisol in 10 cm^3 wasserfreiem THF bei -78°C getropft. Nach 10 Min. Rühren bei -78°C wurden 250 mg (1.05 mMol) 53 gelöst in 2 cm^3 wasserfreiem THF zu dem entstandenen Li-Reagenz schnell zugetropft. Nach 25 bis 30 Min. wurde das Reaktionsgemisch mit 1 cm^3 gesättigter NaCl-Lösung hydrolysiert. Die Mischung wurde mit Ether und gesättigter NaCl-Lösung geschüttelt. Die Etherphase wurde über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 262 mg (72%) 77.

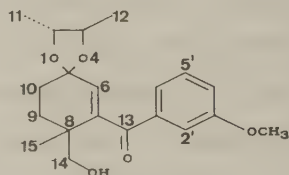
IR 3600 - 3200 (OH), 2980, 2940, 2880, 1650 (C=O), 1595, 1580 (Aryl-H), 1270, 1100 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) 7.46 - 7.37 (m; 2 H; HC-6', HC-2'), 7.32 (ddd, J = 8, 8 und 1; 1 H; HC-5'), 7.09 (m; 1 H; HC-4'), 5.84

und 5.80 (2 s; 0.43 und 0.57 H; $\underline{\text{HC-6}}$), 3.80 (s; 3 H; OCH_3), 3.76 - 3.40 (m; 4 H; $\underline{\text{HC-2,3}}$, $\underline{\text{H}_2\text{C-14}}$), 3.15 (s, breit; $\underline{\text{OH}}$, mit D_2O austauschbar), 2.98 (s, breit; $\underline{\text{OH}}$, mit D_2O austauschbar), 2.28 - 1.62 (m; 4 H, $\underline{\text{H}_2\text{C-9,10}}$), 1.20 (2 d; je 3 H; $\underline{\text{H}_3\text{C-11,12}}$), 1.08 (2 s; je 1.5 H; $\underline{\text{H}_3\text{C-15}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.1 MHz) 199.14 (s; C-13), 198.97 (s; C-13), 159.65 (s; C-3'), 144.87 (s; C-1'), 138.79 (s; C-7), 136.83 (d; C-6), 136.66 (d; C-6), 129.31 (d; C-5'), 123.41 (d; C-6'), 120.08 (d; C-4'), 113.75 (d; C-2'), 103.92 (s; C-5), 78.28 (d, C-2), 78.11 (d, C-3), 69.82 (t; C-14), 55.37 (q; C-7'), 40.07 (s; C-8), 39.73 (s; C-8), 32.89, 32.21, 31.35, 31.18 (je t für C-9,10), 22.12, 21.52 (q; C-15), 16.48 (q; C-11,12).

MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$) 346 (M^+), 316, 274, 244, 187, 135 (100%), 107, 77.



UV (EtOH) 216 (15377), 254 (9019), 307 (1345).

77

11. Belichtung der C(8)-epimeren ((2R,3R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7yl)-(3'-methoxyphenyl)-Ketone (77)

In einem Pyrex-Gefäß wurden 108 mg (0.312 mmol) 77 in 40 cm³ wasserfreiem Benzol gelöst. Die Lösung wurde 5 Std. bei $\lambda = 300$ nm

belichtet. Die Überprüfung der Reaktion erfolgte mittels GC (OV 101, 39 m, 200 - 250 °C, 6 °C/Min.). Nach Abdampfen des Benzols wurde das Gemisch durch SC (Säule A, Petrolether/Essigester 2 : 1) gereinigt. Man erhielt 3 Fraktionen:

Diastereoisomerengemisch 88 15 mg (14%) (im GC einheitlich),

Diastereoisomerengemisch 86a + 86b 11 mg (10%) (im GC 2 peaks),

Diastereoisomerengemisch 87a + 87b 10 mg (9%) (im GC 2 peaks).

11.1. Charakterisierung der 4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexa-
hydro-1-methyl-1-hydroxymethyl-7-methoxy-9-oxofluoren-
4-spiro-2'-[(4'R,5'R)-dimethyl-1',3'-dioxolan]
(86a), (86b), (87a) und (87b)

Diastereoisomerengemisch 86a + 86b

IR (CCl₄) 3600 - 3300 (OH), 2980, 2940, 2880, 1710 (s, C=O),
1610 (m), 1490 (s), 1260 (s), 1100 (s).

Doppelresonanzversuche

Einstrahlen bei δ

Veränderungen bei δ

7.67 7.10 (dd; J = 8, 2.5 $\rightarrow$ d; J = 2.5),

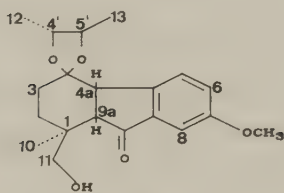
7.56 7.05 (dd; J = 8, 2.5 $\rightarrow$ d; J = 2.5),

7.10 - 7.05 7.16 (d; J = 2.5 $\rightarrow$ s),

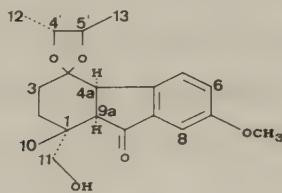
7.14 (d; J = 2.5 $\rightarrow$ s),

7.56 (d; J = 8 $\rightarrow$ s),

2.97	3.50 (d; $J = 7 \rightarrow s$),
2.88	3.50 (d; $J = 7 \rightarrow s$),
3.40 - 3.50	1.20 (d; $J = 6 \rightarrow s$).



86a



86b

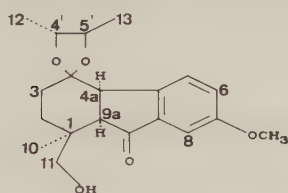
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) 7.67 und 7.56 (2 d, $J = 8$; je 0.5 H; HC-5), 7.16 und 7.14 (2 d, $J = 2.5$; je 0.5 H; HC-8), 7.10 und 7.05 (dd, $J = 8$ und 2.5; je 0.5 H; HC-6), 3.83 und 3.82 (2 s; 3 H; OCH_3), 3.64 - 3.40 (m; 5 H; $\text{HC-4}', 5', 4a, \text{H}_2\text{C-11}$; bei 3.50: d, $J_{4a-9a} = 7$), 2.97 und 2.88 (2 d, $J_{9a-4a} = 7$; je 0.5 H; HC-9a), 2.65 (s, breit; OH , mit D_2O austauschbar), 2.17 (s, breit, OH , mit D_2O austauschbar), 2.30 - 1.40 (m; HC-2,3), 1.26 (s; 1.5 H; $\text{H}_3\text{C-10}'$), 1.20 und 1.13 (2 d, $J = 6$; 3 H; $\text{H}_3\text{C-12,13}$), 0.97 (s; 1.5 H; $\text{H}_3\text{C-10}$), 0.94 (2 d, $J = 6$; 3 H; $\text{H}_3\text{C-12,13}$).

MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$) 346 (M^+), 201, 184, 127 (100%), 114, 55.

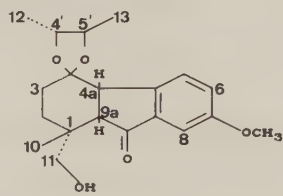
Diastereoisomerengemisch 87a + 87b

IR (CCl_4) 3400 (OH), 2960, 2940, 2880, 1710 (s, C=O), 1600 (m), 1490 (m), 1460 (m), 1260 (s), 1100 (s).

¹H-NMR (270 MHz) 7.50 und 7.41 (2 d, J = 8; 0.3 und 0.7 H; HC-5), 7.18 und 7.16 (2 d, J = 2.5; 0.3 und 0.7 H; HC-8), 7.10 (dd, J = 8 und 2.5; HC-6), 3.93 - 3.20 (m; HC-4', 5', 4a, H₂C-11 und OCH₃), 2.67 (dd, J = 7 und 1; HC-9a), 2.15 - 1.0 (m; 13 H; H₂C-2,3, H₃C-10, H₃C-12,13).



87a

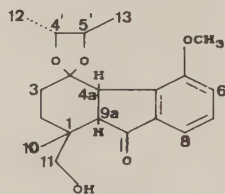


87b

MS (C₂₀H₂₆O₅) 346 (M⁺), 201, 184, 127 (100%), 114, 55.

11.2. Charakterisierung der C(1)-epimeren 4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-1-methyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-9-oxofluorene-4-spiro-2'[(4'R,5'R)-dimethyl-1',3'-dioxolane] (88)

IR (CCl₄) 3400 (OH), 2960, 2940, 2880, 1700 (s, C=O), 1600 (m), 1490 (m), 1280 (s), 1100 (s).



88

¹H-NMR (270 MHz) 7.39 - 7.29 (m; 2 H; HC-8,7), 7.04 und 6.96 (2 dd, je J = 3 und 6; zusammen 1 H; HC-6), 3.93 und 3.89 (2 s; zusammen 3 H; OCH₃), 3.95 - 3.60 (m; 5 H; HC-4', 5', 4a und H₂C-11), 2.52 (2 dd, J = 1 und 6; 1 H; HC-9a), 2.30 - 0.80 (m; 13 H; H₂C-2,3, H₃C-10,12,13).

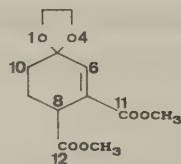
MS (C₂₀H₂₆O₅) 346 (M⁺), 329, 287, 259, 257, 227, 201, 184, 135, 127 (100%), 114, 55.

12. Darstellung von (8-Hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Keton (93)

12.1. 7,8-Dimethoxycarbonyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en (89)

Die Darstellungsmethode und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 36 (siehe Abschnitt 6.3). Aus 15 g (70.75 mMol) 35 (GC 81%), 19 g = 17.1 cm³ (306 mMol) Ethylenglykol und p-Toluolsulfonsäure (2 Spatelspitzen) in 350 cm³ Benzol erhielt man nach SC an 360 g Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1) 12.5 g (85%) 89.

IR 2960, 2900, 1720 (s, C=O),
1650 (vw, C=C), 1440,
1310 (C-O).



89

¹H-NMR (80 MHz) 6.70 (d; J = 1.5; 1 H; HC-6), 4.10 - 3.90 (m; HC-2,3), 3.72 (s; 3 H; H₃CO₂-11), 3.66 (s; 3 H; H₃CO₂-12), 3.45 (ddd, J = 1.5 und 6; 1 H; HC-8), 2.20 - 1.65 (m; 4 H; H₂C-9,10).

¹³C-NMR (20.1 MHz) 173.15 (s; C-12), 166.49 (s; C-11), 137.47 (d, J = 165; C-6), 131.33 (s; C-7), 104.42 (s; C-5), 64.79

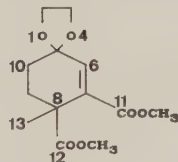
(t, $J = 150$; C-2,3), 51.99 (q, $J = 145$; $\underline{\text{CH}}_3$ (Methylester)), 40.30 (d; C-8), 30.72 (t; C-10), 24.36 (t; C-9).

MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$) 256 (M^+), 228, 197, 170 (100%), 125, 99, 65, 59, 40.

12.2. 7,8-Dimethoxycarbonyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-6-en (90)

Die Darstellungsmethode und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 37. Aus 5.0 g (19.53 mMol) 89, 16.67 cm³ (20.51 mMol) 1,23 M n-Butyllithium in n-Hexan, 3.28 cm³ (23.44 mMol) Diisopropylamin und 3.3 cm³ (52.73 mMol) Methyljodid in 70 cm³ DME erhielt man nach SC an 130 g Kieselgel (Petrolether/Essigester 4 : 1) 3.6 g (69%) 90.

IR 2960, 1730 (s, C=O), 1600 vw, C=C), 1270 (s, C-O).



90

¹H-NMR (270 MHz) 6.66 (s; 1 H; $\underline{\text{H}}\text{C}-6$), 4.12 - 3.86 (m; 4 H; $\underline{\text{H}}_2\text{C}-2,3$), 3.70 (s; 3 H; $\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2-11$), 3.62 (s; 3 H; $\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2-12$), 2.16 - 1.65 (m; 4 H; $\underline{\text{H}}_2\text{C}-9,10$), 1.42 (s; 3 H; $\underline{\text{H}}_3\text{C}-13$).

¹³C-NMR (20.1 MHz) 176.07 (s; C-12), 166.13 (s; C-11), 136.52 (s; C-7), 136.52 (d, $J = 165$; C-6), 104.42 (s; C-5), 64.86

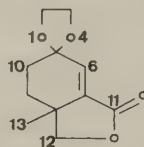
(t, J = 150; C-2,3), 52.07 (q, J = 147.5; $\underline{\text{CH}}_3$ (Methylester)), 51.78 (q, J = 147.5; $\underline{\text{CH}}_3$ (Methylester)), 43.73 (s; C-8), 33.20 (t, J = 130; C-10), 29.40 (t, J = 130; C-9), 21.72 (q, J = 130; C-13).

MS (C₁₃H₁₈O₆) 270 (M⁺), 212, 211 (100%), 182, 170, 151, 107, 99, 79, 59.

12.3. Darstellung von Lakton 92

Die Reduktion und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 51 (siehe Abschnitt 8.7). Aus 5.4 g (20.26 mMol) 90 und 0.921 g (24.31 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 120 cm³ Ether erhielt man nach SC an 120 g Kieselgel (Petrolether/Essigester 2 : 1 - 3 : 1) 3.86 g (89%) des Diols 91. Die Oxidation zu 92 erfolgte wie in Abschnitt 8.7. Aus 1.87 g (8.73 mMol) 91 und 23 g (265 mMol) Braunstein⁹⁵ in 160 cm³ Chloroform erhielt man nach SC (Petrolether/Essigester 1 : 1) 880.4 mg (48%) 92.

IR 2960, 2900, 1760 (C=O).



¹H-NMR (270 MHz) 6.4 (s; 1 H; $\underline{\text{HC}}-6$), 4.20 - 3.85 (m; 6 H; $\underline{\text{H}}_2\text{C}-2,3,12$), 2.20 - 1.55 (m; 4 H; $\underline{\text{H}}_2\text{C}-9,10$), 1.26 (s; 3 H; $\underline{\text{H}}_3\text{C}-13$).

MS (C₁₁H₁₄O₄) 210 (M⁺), 195, 182 (100%), 166, 154, 125, 111, 99, 86, 55, 39.

12.4. (8-Hydroxymethyl-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-
6-en-7-yl)-(3'-methoxyphenyl)-Keton (93)

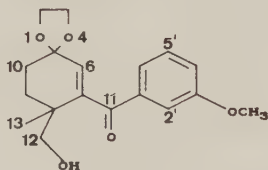
Die Darstellungsmethode und Aufarbeitung erfolgte analog Verbindung 77 (siehe Abschnitt 10). Aus 150 μ l (1.19 mMol) 3-Bromanisol, 852.8 μ l (1.19 mMol) n-Butyllithium (1.39 molar) in n-Hexan und 250 mg (1.19 mMol) 92 in 12 cm³ THF erhielt man 358 mg (94%) 93.

IR 3600 - 3200 (OH), 3000, 2960, 2880, 1650 (C=O), 1600, 1580 (Aryl-H), 1485, 1465, 1430, 1275 (C-O).

¹H-NMR (270 MHz) 7.46 - 7.40 (m; 2 H; HC-6',2'), 7.33 (dd, J = 8; 1 H; HC-5'), 7.10 (m; 1 H; HC-4'), 5.81 (s; 1 H; HC-6), 4.0 - 3.90 (m; 4 H; H₂C-2,3), 3.84 (s; 3 H; O-CH₃), 3.70 - 3.50 (m; 2 H; H₂C-12), 2.91 (s, breit; 1 H; OH, mit D₂O austauschbar), 2.2 - 1.56 (m; 4 H; H₂C-9,10), 1.08 (s; 3 H; H₃C-13).

MS (C₁₈H₂₂O₅) 318 (M⁺), 288 (100%), 243, 227, 135, 107, 77.

UV (EtOH) 217 (33057), 252.5 (24254), 310 (1573).



93

¹³C-NMR (20.1 MHz) 198.95 (s; C-11), 159.69 (s; C-3'), 145.43 (s; C-1'), 138.71 (s; C-7), 135.05 (d; C-6), 129.35 (d; C-5'), 123.43 (d; C-6'), 120.13 (d; C-4'), 113.85 (d; C-2'), 104.93 (s; C-5), 69.76 (t; C-12), 64.71 (t;

C-2,3), 55.35 (q; C-7'), 40.00 (s; C-8), 32.54 (t; C-10),
29.98 (t; C-9), 21.79 (q; C-13).

Elementaranalyse für $C_{18}H_{22}O_5$ (318.37 g/Mol)

Gef.: C, 67.82; H, 6.90.

Ber.: C, 67.90; H, 6.96.

13. Belichtung von (8-Hydroxymethyl-8-methyl-
1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-7-yl)-(3'-methoxy-
phenyl)-Keton (93)

In einem Pyrex-Gefäß wurden 150 mg (0.471 mmol) 93 in 150 cm³ was-
serfreiem Methanol gelöst und bei $\lambda = 300$ nm während 30 Min.
belichtet. Die Überprüfung der Reaktion (Abnahme der Ausgangs-
substanz) erfolgte mittels GC (OV 1 - 26 m; Temp.: 102 - 270 °C).
Dieses zeigte nach Belichtung vier Hauptpeaks + Ausgangssubstanz
93. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde das Photogemisch
mittels semipräparativer HPLC getrennt (Säule: Lichrosorb, RP 18,
8.0 - 40 mm; Laufmittel: CH_3CN/H_2O 3 : 7; Durchfluß: 1.1 ml/Min.;
UV Detektor: Schöffel SG 770, UV 310 nm; Probenvolumen: 50 µl).

Man erhielt drei Fraktionen:

Fraktion 1: 8 mg (5.3%) (im GC einheitlich 72.8%) wurden als
Epimer 94a charakterisiert.

Fraktion 2: 15 mg (10%) (im GC 2 peaks, 36.8% und 37.5%) waren ein
Gemisch aus Epimer 94b und Epimer 95a.

Fraktion 3: 15 mg (10%) (im GC 2 peaks, 34.0% und 30.8%) waren ein
Gemisch aus Epimer 95b und der Ausgangssubstanz 93.

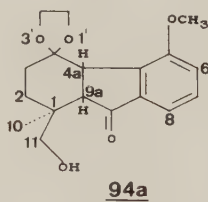
13.1. Charakterisierung von 1(11),4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-1-methyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-9-oxo-fluoren-4-spiro-2'-(1',3'-dioxolan) (94a)

IR 3620 - 3200 (OH), 2960, 2940, 2900, 2840, 1720 (s, C=O), 1600 (m), 1490 (m), 1270 (s, C-O), 1060 (s), 1040, 1030.

¹H-NMR (270 MHz) 7.36 - 7.27 (m; 2 H; HC-8,7), 6.96 (dd, J = 3 und 6; 1 H; HC-6), 3.90 (s; O-CH₃), 4.0 - 3.40 (m; 7 H; H₂C-4',5',11, HC-4a als d bei 3.88), 2.76 (dd, J = 1 und 6.5; 1 H; HC-9a), 2.31 - 1.50 (m; H₂C-2,3), 1.45 (s; 3 H; H₃C-10).

Doppelresonanzversuche

Einstrahlen bei δ	Änderungen bei δ
7.36 - 7.27	6.96 (dd, J = 3 und 6; + s),
6.96	7.36 - 7.27 (m + dd, J = 8 und 8),
3.88 - 3.90	2.76 (dd, J = 1 und 6.5 + d, J = 1),
2.76	3.88 (d + s; fällt mit Singulett bei 3.90 zusammen).



MS (C₁₈H₂₂O₅) 318 (M⁺), 257, 201, 156, 99 (100%), 86, 55.

Nach GC-MS-Kopplung, Bedingungen: OV 1; 26 m,

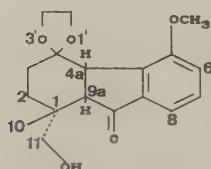
Temp.: 100 - 260 °C)

UV (EtOH) 222 (20286), 249 (5136), 284 (1170), 306 (1974).

13.2. Charakterisierung von 1(10),4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-1-methyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-9-oxo-fluoren-4-spiro-2'-(1',3'-dioxolan) (94b) und 1(11),4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-1-methyl-1-hydroxy-methyl-7-methoxy-9-oxofluoren-4-spiro-2'-(1',3'-dioxolan) (95a)

IR 3620 - 3200 (OH), 2960, 2940, 2900, 2840, 1710 (C=O), 1600, 1490, 1280, 1160, 1090, 1065, 1040, 1030.

270 MHz $^1\text{H-NMR}$ (1 : 1 Gemisch)



94b

Epimer 94b

7.33 (m; HC-7,8),

7.00 (dd, J = 3 und 6; HC-6),

3.91 (s; OCH₃),

4.0 - 3.42 (m; 6 H; H₂C-4',5',11),

3.94 (d, J = 6.5; HC-4a)

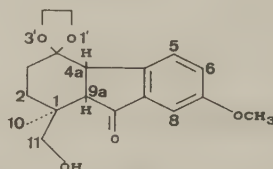
2.55 (dd, J = 1. und 6.5;

HC-9a),

2.27 - 1.50 (m; 4 H; H₂C-2,3),

1.09 (s; H₃C-10)*

* Werte austauschbar.



95a

Epimer 95a

7.58 (d, J = 8; HC-5),

7.16 (d, J = 2.5; HC-8),

7.07 (dd, J = 2.5 und 8; HC-6),

3.81 (s; OCH₃),

3.55 (d; J = 7; HC-4a),

2.95 (d, J = 7; HC-9a),

1.13 (s; H₃C-10)*

Doppelresonanzversuche:

Einstrahlen bei δ Änderungen bei δ

Epimer 95a

7.58 7.07 (dd, $J = 2.5$ und $8 \rightarrow d$, $J = 2.5$),
7.16 7.07 (dd, $J = 2.5$ und $8 \rightarrow d$, $J = 8$),
3.55 2.95 (d, $J = 7 \rightarrow s$).

Epimer 94b

7.33 7.0 (dd, $J = 3$ und $6 \rightarrow s$),
2.55 3.94 (d, $J = 6.5 \rightarrow s$).

MS ($C_{18}H_{22}O_5$)

95a 318 (M^+), 300 ($M^+ - H_2O$), 201, 156, 99 (100%), 86, 55.

94b 318 (M^+), 201, 156, 99 (100%), 86, 55.

(GC-MS-Kopplung, Bedingungen: OV 1; 26 m; Temp.: 100 - 260°C)

UV (EtOH) 220 (21306), 248 (6169), 310 (2512).

13.3. Charakterisierung von 1(10),4a,9a-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-1-methyl-1-hydroxymethyl-7-methoxy-9-oxo-fluoren-4-spiro-2'-(1',3'-dioxolan) (95b)

IR Gemisch aus 95b und 93

3600 - 3200 (OH), 2970, 2950, 2900, 2840, 1700 (s, C=O),
1650 (m, C=O), 1615, 1600, 1580, 1490, 1465, 1430, 1270
(s, C-O), 1090.

¹H-NMR (270 MHz) 7.44 (d, J = 8; 1 H; HC-5), 7.20 (d, J = 2.5; 1 H; HC-8), 7.06 (dd, J = 2.5 und 8; 1 H; HC-6), 3.81 (s; 3 H; OCH₃), 4.0 - 3.40 (m; H₂C-4', 5', 11), 3.63 (d; J = 6.5; HC-4a), 2.67 (dd, J = 1 und 6.5; 1 H; HC-9a), 2.29 - 1.56 (m; H₂C-2,3), 1.11 (s; 3 H; H₃C-10).

Doppelresonanzversuche:

Einstrahlen bei δ Änderungen bei δ

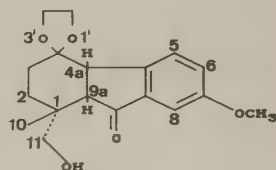
7.06 7.44 (d, J = 8 → s),

7.20 (d, J = 2.5 → s),

7.20 7.06 (dd, J = 2.5 und 8 → d, J = 8),

3.63 2.67 (dd, J = 1 und 6.5 → d, J = 1),

2.67 3.63 (d, J = 6.5 → s).



95b

MS (C₁₈H₂₂O₅) 318 (M⁺), 300 (M⁺-H₂O), 201, 156, 99 (100%), 86, 55.

(GC-MS-Kopplung, Bedingungen: OV 1, 26 m,

Temp.: 100 - 260°C)

UV (EtOH) 218 (19433), 248 (3886), 282 (1044), 312 (2168).

LITERATUR

1. K. Nakanishi, T. Goto, S. Natori, S. Nozoe, 'Natural Products Chemistry', Academic Press: New York, 1974, Vol. 1, S. 265.
2. A. J. Birch, R. W. Richards, H. Smith, A. Harris, W. B. Whalley, Tetrahedron 7, 241 (1959).
3. R. Evans, J. R. Hanson, A. F. White, J. Chem. Soc. C 1970, 2601.
4. J. R. Hanson, A. F. White, J. Chem. Soc. C 1969, 981.
5. J. R. Hanson, A. F. White, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 103.
6. J. R. Hanson, A. F. White, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1968, 1689.
7. B. E. Cross, R. H. B. Galt, J. R. Hanson, J. Chem. Soc. 1964, 295.
8. A. J. Verbiscar, G. Cragg, T. A. Geissman, B. O. Phinny, Phytochem. 6, 807 (1967).
9. T. A. Geissman, A. J. Verbiscar, B. O. Phinny, G. Cragg, Phytochem. 5, 933 (1966).

10. J. R. Hanson, A. F. White, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 410.
11. J. R. Hanson, J. Hawker, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1971, 208.
12. J. A. Hartsuck, W. N. Lipscomb, J. Am. Chem. Soc. 85, 3414 (1963).
13. E. Fujita, M. Node, Heterocycles, Vol. 7, No. 1 1977, 709.
14. H. J. E. Loewenthal, S. K. Malhotra, Proc. Chem. Soc. 1962, 230; J. Chem. Soc. 1965, 990.
15. K. Mori, M. Matsui, Y. Sumiki, Agr. Biol. Chem. 26, 783 (1962); 27, (1963) 537.
16. K. Mori, Tetrahedron 27, 4907 (1971).
17. H. O. House, F. J. Sauter, W. G. Kenjon, J. Riehl, J. Org. Chem. 33, 957 (1968). H. O. House, D. G. Melillo, F. J. Santer, *ibid.* 38, 741 (1973). H. O. House, D. G. Melillo, *ibid.* 38, 1398 (1973).
18. H. J. E. Loewenthal, Proc. Chem. Soc. 1960, 355. Y. Kos, H. J. E. Loewenthal, J. Chem. Soc. 1963, 605.

19. J. Grove, J. Chem. Soc. 1961, 3545.
20. K. Mori, M. Shiozaki, N. Itaya, M. Matsui, Y. Sumiki, Tetrahedron 25, 1293 (1969).
21. B. E. Cross, R. Galt, J. Hanson, Tetrahedron 18, 451 (1962).
22. J. R. Hanson, Tetrahedron 22, 701 (1966).
23. K. Mori, I. Takemoto, M. Matsui, Tetrahedron 32, 1497 (1976).
24. W. Nagata, T. Wakabayashi, Y. Hayase, M. Marisada, S. Kamata; 92, 3202 (1970), J. Am. Chem. Soc. 93, 5740 (1971).
25. E. Fujita, M. Node, H. Hori, J. Chem. Soc. Perkin I 1977, 611.
26. R. J. Pryce, Phytochem. 12, 507 (1973).
27. B. E. Cross, J. Chem. Soc. 1954, 4670; T. Mulholland, *ibid.* 1958, 2693.
28. B. E. Cross, J. F. Grove, A. Morrisson, J. Chem. Soc. 1961, 2498. P. Kirkwood, J. MacMillan, M. Sinnot, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1980, 2117.

29. P. Bourn, J. Grove, T. Mulholland, B. Tidd, W. Klyne, J. Chem. Soc. 1963, 154.
30. M. Bachi, J. Epstein, Y. Herzberg-Minzly, H. Loewenthal, J. Org. Chem. 34, 126 (1969).
31. L. Dolby, C. Skold, J. Am. Chem. Soc. 96, 3276 (1974).
32. E. Corey, R. Danheiser, Tetrahedron Lett. 1973, 4477. E. Corey, T. Brennan, R. Carney, J. Am. Chem. Soc. 93, 7316 (1971).
33. F. Ziegler, J. Klock, Tetrahedron Lett. 1971, 2201.
34. R. Bell, R. Ireland, C. Mander, J. Org. Chem. 31, 2536 (1966).
35. D. Beames, L. Mander, J. Turner, Austr. J. Chem. 27, 1977 (1974).
36. G. Stork, S. Malhotra, H. Thompson, M. Uchibayashi, J. Am. Chem. Soc. 87, 1148 (1965). R. Miller, Synthetic Commun. 2, 273 (1972).
37. E. Corey, M. Marisada, T. Hiraoka, R. Ellison, J. Am. Chem. Soc. 92, 396 (1970).
38. F. Ziegler, M. Condon, J. Org. Chem. 36, 3707 (1971).

39. E. Corey, R. Carney, J. Am. Chem. Soc. 93, 7318 (1971).
E. Corey, R. Danheiser, S. Chandrasekaran, J. Org. Chem. 41, 260 (1976).
40. I. Cook, J. Knox, Tetrahedron Lett. 1970, 4091; Tetrahedron 32, 363 (1976).
41. E. Corey, R. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. Keck, J. Gras, J. Am. Chem. Soc. 100, 8031 (1978).
42. E. Corey, R. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. Kerk, B. Gopalan, S. Larsen, P. Siret, J. Gras, J. Am. Chem. Soc. 100, 8034 (1978).
43. L. Mander, Acc. Chem. Res. 16, 48 (1983).
44. E. Corey, J. Smith, J. Am. Chem. Soc. 101, 1038 (1979).
45. E. Corey, J. Munroe, J. Am. Chem. Soc. 104, 6129 (1982).
46. L. Lombardo, L. Mander, J. Turner, J. Am. Chem. Soc. 102, 6626 (1980).
47. J. Hook, L. Mander, R. Urech, J. Am. Chem. Soc. 102, 6628 (1980).
48. W. Oppolzer, Acc. Chem. Res. 15, 135 (1982).

49. F. Nobs, U. Burger, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* 60, 1607 (1977).
50. K. Schaffner, M. Demuth in 'Rearrangements in Ground and Excited States', P. de Mayo, Hrsg., Academic Press, S. 341 (1980).
51. a) Ch. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* 1983, 429.
b) S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 2642 (1982).
52. a) Y. Yamada, K. Hosaka, H. Nagoaka, K. Igushi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1974, 519.
b) H. House, T. Bare, W. Hanners, *J. Org. Chem.* 34, 2209 (1969).
53. Y. Tamura, H. Ishibashi, M. Hirai, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* 40, 2702 (1975).
54. Y. Tamura, Y. Kita, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1973, 101.
55. W. Oppolzer, T. Godel, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2583 (1978).
56. R. Srinivasan, K. Carlough, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4932 (1967).

57. R. Liu, G. Hammond, J. Am. Chem. Soc. 89, 4936 (1967).
58. W. Agosta, S. Wolff, J. Org. Chem. 45, 3139 (1980).
59. J. Scheffer, R. Wostradowski, J. Org. Chem. 37, 4317 (1972).
60. H. Liu, T. Abularach, Tetrahedron Lett. 23, 295 (1982).
61. M. Audenhove, D. Termont, D. De Keukeleire, M. Vandewalle, M. Claeys, Tetrahedron Lett. 23, 2060 (1978).
62. M. Ikeda, J. Org. Chem. 48, 4241 (1983).
63. L. Davies, J. Davies, J. Chem. Soc. Perkin I 1976, 2390.
64. K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 564, 79 (1945).
65. M. Jung, Ch. McCombs, Org. Synthesis, Bd. 58, S. 163.
66. G. Reed, P. Cheng, S. Mclean, Can. J. Chem. 60, 419 (1982).
67. a) H. Hiemstra, H. Wynberg, Tetrahedron Lett. 1977, 2183.
b) A. Meyers, D. Williams, G. Erickson, S. White, M. Druelinger, J. Am. Chem. Soc. 103, 3081 (1981).
68. E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich, Tetrahedron Lett. 11,

809 (1976).

69. a) M. Rathke, F. Sullivan, *Synthetic Commun.* **3**(1), 67 (1973).
b) M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. Grieco, *J. Org. Chem.* **42**, 3772 (1977).
70. G. Nee, B. Tchoubar, *Tetrahedron Lett.* **39**, 3717 (1979).
71. E. Vedejs, W. Miller, J. Pribish, *J. Org. Chem.* **48**, 3611 (1983).
72. E. Vedejs, J. Campbell, R. Gadwood, J. Rodgers, K. Spear, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **47**, 1534 (1982).
73. M. Benarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3716 (1983).
74. P. Raynolds, M. Manning, J. Swenton, *Tetrahedron Lett.* **28**, 2883 (1977).
75. J. Swenton, D. Jackson, M. Manning, P. Raynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6182 (1978).
76. J. Swenton, P. Raynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6188 (1978).
77. R. Clark, H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **41**, 636 (1976).

78. K. Kowalski, K. Fields, J. Org. Chem. 46, 197 (1981).
79. H. Neumann, D. Seebach, Chem. Ber. 111, 2785 (1978).
Tetrahedron Lett. 52, 4839 (1976).
80. G. Köbrich, H. Trapp, Chem. Ber. 99, 670, 680 (1966).
81. E. Brande, J. Coles, J. Chem. Soc. 1950, 2014.
82. D. Seebach, H. Neumann, Chem. Ber. 107, 847 (1974).
83. Aus SADTLER NMR Katalog 2134 M (1975).
84. R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969).
85. A. Smith, W. AGosta, J. Am. Chem. Soc. 95, 1961 (1973).
86. K. Schaffner, M. Demuth, l. c. ⁵⁰, S. 326.
87. O. Chapman, G. Eian, A. Bloom, J. Clardy, J. Am. Chem. Soc. 93, 2918 (1971).
88. L. Jackman, E. Stephenson, H. Yick, Tetrahedron Lett. 38, 3325 (1970).
89. G. Mikhail, M. Demuth, Helv. Chim. Acta 66, 2362 (1983);
und dort zitierte Lit. 7.

90. H. O. House, V. Paragamian, R. Ro, D. Wluka, J. Am. Chem. Soc. 82, 1457 (1960).
91. 6-Methoxy-1-Indanone SADTLER NMR 20920 M (1975).
92. R. Ceustermans, H. Martens, G. Hoormaert, J. Org. Chem. 44, 1388 (1979).
93. D. Kritcheasky, M. R. Kirk, Arch. Biochem. Biophys. 35, 346 (1952).
94. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitia, J. Org. Chem. 43, 2933 (1978).
95. R. Sterzycki, Synthesis 1979, 724.
96. J. Attenburrow, A. Cameron, J. Chapman, R. Evans, B. Hems, A. Jansen, T. Walker, J. Chem. Soc. 1952, 1094.
97. T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, Chemistry Lett. 1979, 447.
98. S. Burke, D. Magnin, J. Oplinger, J. Baker, A. Abdelmagid, Tetrahedron Lett. 25, 19 (1984).

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd(d)	doppeltes (dreifaches) Dublett
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
E	Elektrophil
eq	Äquivalent(e)
fod	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandion
GC	Gaschromatographie
Hz	Hertz
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante(n)
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literaturwert
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)
Me	Methyl
MEMCl	2-Methoxyäthoxymethylchlorid
MHz	Megahertz
Min.	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PpTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
q	Quadruplett

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
Std.	Stunde(n)
t	Triplett
TBDMS	t-Butyldimethylsilyl
TBDMS-Cl	t-Butyldimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylenediamin
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
w	schwach

Lebenslauf

12. Juli 1951	geboren in Damaskus / Syrien Vater: Hamed Said, Ingenieur Mutter: Fariza Said, geb. Taha
1957 - 1960	Besuch der französischen Grundschule 'Frere Mariste'
1960	Übersiedlung nach Alexandria / Ägypten
1960 - 1970	Besuch der französischen höheren Schule 'Saint Marc', die mit dem Abitur abgeschlossen wurde
1971 - 1975	Studium an der agrarwissenschaftlichen Fakultät der Universität Alexandria, an der 1975 die Prüfung zum B.SC. abgelegt wurde
Wintersemester 1975/76	Besuch des Mittelstufen-Deutschkurses an der Ruhr-Universität Bochum
Sommersemester 1976	Beginn des Chemiestudiums an der Ruhr-Universität Bochum
1979	Vordiplom
April und Oktober 1981	Diplomprüfungen
Oktober 1981 bis April 1982	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Welzel über 'Versuche zur Synthese des Moenocinols'
Mai 1982 bis November 1984	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

